



Libro Blanco sobre el

Multidisciplinario Gestión de Glioblastoma

Libro Blanco sobre el Manejo Multidisciplinario del Glioblastoma

© Novocure, 2026

Primera edición: abril de 2026

ISBN: 978-84-09-84593-4

Autores

María Martínez García (coordinadora)
Oncología Médica, Hospital del Mar, Barcelona
Miembro del departamento de Oncología Médica del CIOCC HM Delfos, Barcelona

Juan Manuel Sepúlveda (coordinador)
Unidad de Neurooncología, Hospital 12 de Octubre, Madrid
Oncología Médica, Hospital HM Sanchinarro, Madrid Instituto
de Investigación HM, CUHMED. Universidad Camilo José Cela.

Alba Moratíel
Oncología Médica, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza

Alberto Garrido
Oncología Médica, Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra

Ana Ortiz de Mendivil
Neurorradiología, Hospital Universitario HM Sanchinarro, Madrid Instituto
Sanitario de Investigación HM. CUHMED. Universidad Camilo José Cela, Madrid Universidad San Pablo
Ceu, Madrid

Aurea Molina
Oncología Médica, Complejo Hospitalario Universitario de La Coruña

Cristina Carrato
Neuropatología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona

Eloy Rivas
Neuropatología, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla

Eva María Corrales-García
Oncología Radioterápica, Hospital Universitario de Burgos

Fran Martínez Ricarte
Neurocirugía, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona

Irene Iglesias
Neurocirugía, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz

Irene Moya
Oncología Médica, Instituto Rosell, Hospital General de Cataluña, Sant Cugat del Vallès
Consorci Sanitari de Terrassa, Hospital Universitari, Terrassa

Izaskun Valduviego
Oncología Radioterápica, Hospital Clínic Barcelona

Jairo Legaspi
Oncología Médica, Hospital de Basurto, Bilbao

Larraitx Egaña
Oncología Médica, Hospital Donostia, San Sebastián

M^a Regina Gironés Sarrió
Oncología Médica, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia

Natalia Luque
Oncología Médica, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada

Noelia Vilariño

Oncología Médica, Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona
Institut Català d'Oncologia (ICO), L'Hospitalet, Barcelona

Roser Velasco

Neurología, Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona
Institut Català d'Oncologia (ICO), L'Hospitalet, Barcelona

Sara Garduño

Oncología Radioterápica, Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva

Santiago Cabezas

Oncología Médica, Hospital Clínico Universitario San Carlos, Madrid

Estela Asadurova

Medicina Nuclear, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona

Virginia Martínez

Oncología Médica, Hospital Universitario La Paz, Madrid

Este documento ha sido financiado por Novocure Spain SL («Novocure»). Los autores han actuado como consultores y han recibido la remuneración correspondiente por su participación en la elaboración de este Libro Blanco. El contenido de este documento refleja las opiniones y la experiencia personal de los autores. No representa necesariamente la postura oficial de Novocure ni sustituye ninguna guía clínica oficial. Este documento está dirigido exclusivamente a profesionales sanitarios residentes en España. La información aquí contenida debe interpretarse de acuerdo con el uso previsto de los productos Novocure.

Este proyecto cuenta con el respaldo de:



Índice

Prefacio	8
1. Introducción al glioblastoma.....	9
2. Anatomía patológica, biología molecular y clasificación de la OMS	9
2.1 Clasificación actual de los gliomas infiltrantes.....	9
2.2 Criterios histológicos y moleculares de GB	10
Subtipos de 2,3 GB.....	12
2.4 Marcadores moleculares pronósticos y predictivos de respuesta en GB	12
3. Neuroimagen de gliomas	13
3.1 Pruebas de imagen utilizadas en el manejo de la GB	13
3.2 Diagnóstico y caracterización de GB.....	13
3.3 Neuroimagen en la planificación quirúrgica y la guía intraoperatoria	14
3.4 Seguimiento del tratamiento y evaluación de la respuesta.....	15
3.5 Imágenes avanzadas para evaluar la pseudoprogresión y la pseudorespuesta.....	19
4. Tratamiento quirúrgico de la GB.....	20
4.1 Biopsia estereotáctica y resección quirúrgica	20
4.2 Papel fundamental de la resección quirúrgica en la GB: impacto en la supervivencia global y la calidad de vida.....	20
4.3 El concepto EOR: categorías de resección RANO y valor pronóstico	21
4.4 Importancia de la planificación preoperatoria y la guía intraoperatoria.....	22
5. Indicaciones de tratamiento y decisión clínica.....	22
5.1 La importancia de los comités multidisciplinares.....	22
5.2 Factores pronósticos clínicos.....	23
5.3 Decisión clínica en pacientes ancianos	24
6. Tratamiento de primera línea para GB	25
6.1 El protocolo STUPP: terapia estándar de primera línea.....	25
6.2 Radioterapia hipofraccionada.....	25
6.3 Tratamiento de mantenimiento	25
6.4 Seguimiento de la respuesta al tratamiento.....	26
7. Campos TTFs en el tratamiento de GB.....	27
7.1 Nuevo enfoque terapéutico: descripción y mecanismo de acción.....	27
7.2 Evidencia clínica: resultados principales	27
7.3 Indicaciones e integración con el tratamiento estándar.....	29
7.4 Educación del paciente.....	29
7.5 Evaluación periódica	30
7.6 Manejo de toxicidades	30
8. Tratamiento de la GB recurrente	31
8.1 Definición y evaluación del GB recurrente.....	31
8.2 Opciones de tratamiento en el GB recurrente	31

9. Tratamiento sintomático de la GB	34
9.1 Manejo de las convulsiones en pacientes con GB	34
9.2 Manejo del edema cerebral en GB.....	36
9.3 Rehabilitación y apoyo para pacientes con GB	37
10. Otros gliomas de alto grado.....	37
10.1 Oligodendrogliomas y astrocitomas.....	37
10.2 Otros astrocitomas de alto grado	38
10.3 Manejo terapéutico de los tumores más relevantes.....	39
Bibliografía	41

Prefacio

Este Libro Blanco se ha elaborado con el objetivo de proporcionar una guía práctica, concisa y multidisciplinaria para el manejo de pacientes con glioblastoma. Gracias a la colaboración de un amplio y selecto grupo de especialistas de todo el país, este documento busca reunir la mejor evidencia disponible y las guías clínicas actuales para apoyar la toma de decisiones en la práctica clínica real. Abarca todo el espectro de especialidades involucradas en el diagnóstico y tratamiento del glioblastoma —incluidas neurocirugía, neurología, oncología médica, radioterapia, neuropatología y neurorradiología—, garantizando un enfoque integral y coordinado.

Los colaboradores fueron seleccionados en función de su reconocida experiencia y participación activa en la atención de estos pacientes complejos, representando a instituciones de todas las regiones del sistema nacional de salud.

Los informes técnicos están diseñados para condensar el conocimiento experto en recomendaciones accesibles y prácticas. El glioblastoma sigue siendo uno de los mayores desafíos en oncología, debido a su agresividad, heterogeneidad y la urgente necesidad de un manejo individualizado y oportuno. En este contexto, el objetivo de esta publicación es servir como recurso de consulta rápida para los médicos —en particular para aquellos con menos experiencia en este campo—, ofreciendo información clara y práctica para facilitar una atención óptima al paciente desde el diagnóstico hasta el tratamiento y el seguimiento.

Esperamos que esta iniciativa contribuya a mejorar la coherencia y la calidad de la atención para todos los pacientes afectados por esta devastadora enfermedad.

Juan Manuel Sepúlveda y María Martínez García

Coordinadores del Libro Blanco sobre el Manejo Multidisciplinario del Glioblastoma

1. Introducción al glioblastoma

El glioblastoma (GB) es el tipo más frecuente de tumor cerebral primario maligno en adultos, con una incidencia estimada de 3 por cada 100 000 personas.¹ Su incidencia aumenta con la edad, alcanzando su pico entre los 75 y los 84 años, y se presenta con mayor frecuencia en varones. A pesar de los recientes avances en la comprensión de la patogenia molecular de estos tumores, la supervivencia global (SG) sigue siendo baja.¹

El tratamiento estándar actual para el glioblastoma de diagnóstico reciente se basa en el protocolo de Stupp, que combina radioterapia con temozolomida (TMZ) diaria concomitante tras la resección quirúrgica máxima segura, seguida de TMZ de mantenimiento durante seis meses.² En pacientes adecuados, este régimen puede utilizarse junto con campos de tratamiento tumoral (TTFields).³

El glioblastoma se caracteriza por un mal pronóstico y una rápida progresión. Por lo tanto, **es fundamental** una estrecha colaboración multidisciplinaria para garantizar una atención y un manejo adecuados del paciente.⁴

Este documento presenta un análisis detallado del manejo multidisciplinario del glioblastoma. Aborda aspectos clínicos, terapéuticos y de seguimiento, haciendo hincapié en la importancia de un enfoque colaborativo en el tratamiento de esta agresiva enfermedad.

2. Patología anatómica, biología molecular y OMS clasificación

(Autores de la sección: Cristina Carrato y Eloy Rivas)

Antes de abordar el manejo clínico del glioblastoma, es fundamental comprender cómo se clasifican actualmente estos tumores. Esta sección revisa la clasificación más reciente de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y las características biológicas y patológicas que guían el diagnóstico y las decisiones terapéuticas.

2.1 Clasificación actual de los gliomas infiltrantes

La clasificación actual de la OMS de los tumores del sistema nervioso central, publicada en 2021, representa un cambio de paradigma en la categorización de los gliomas difusos, también conocidos como gliomas infiltrantes. Esta quinta edición consolida la clasificación histomolecular introducida en 2016, que se basa en un diagnóstico integrado que considera no solo las características histológicas de los tumores, sino también sus características moleculares.

Por primera vez, también se incluyen criterios relacionados con la edad en la clasificación, distinguiendo entre gliomas difusos de “tipo pediátrico” (tanto de bajo como de alto grado) y gliomas difusos de “tipo adulto” (Tabla 1).⁶

La clasificación de los gliomas difusos de tipo adulto se ha simplificado en esta nueva edición, reduciéndose a tres entidades únicas: 1) astrocitoma con mutación en la enzima isocitrato deshidrogenasa (IDH-mutante, IDH-m), 2) oligodendroglioma IDH-mutante y con codeleción del brazo corto del cromosoma 1 y el brazo largo del cromosoma 19 (1p/19q), y 3) GB sin mutación IDH (IDH-tipo salvaje, IDH-wt) (Tabla 1).⁶

Por otro lado, el grado tumoral ahora está integrado dentro de cada tipo histológico, eliminando el término “anaplásico” de la nomenclatura. Además, el concepto de “GB” se restringe exclusivamente a los astrocitomas de “tipo adulto” que no tienen mutaciones en IDH o histona H3 (GB, IDH-wt) y cumplen los criterios de grado 4 (G4). En consecuencia, los astrocitomas con mutación en IDH que antes se incluían en este grupo ahora se denominan “astrocitomas IDH-m, grado 4” (Tabla 1).⁶ Los astrocitomas IDH-wt de grados 2 (G2) y 3 (G3) también han desaparecido como entidades diagnósticas (ver más adelante).

Tabla 1. Categorías de gliomas difusos según la clasificación de la OMS de 2021.6

Gliomas difusos de tipo adulto
•Astrocitoma, mutación IDH (G2, G3, G4) •Oligodendroglioma, mutación IDH y codeleción 1p/19q (G2, G3) •Glioblastoma, IDH-wt (G4)
Gliomas difusos de bajo grado de tipo pediátrico (G1)
•Astrocitoma difuso, con alteraciones en MYB o MYBL1. •Glioma angiocéntrico •Glioma difuso de bajo grado, con alteración de la vía MAPK •Tumor neuroepitelial polimorfo de bajo grado en jóvenes (PLNTY)
Gliomas difusos de alto grado (G4) de tipo pediátrico
•Glioma difuso de la línea media, con alteración de H3 K27 •Glioma hemisférico difuso, mutación H3 G34 •Glioma difuso de alto grado de tipo pediátrico, H3-wt e IDH-wt •Glioma hemisférico de tipo infantil

G: grado; IDH: isocitrato deshidrogenasa; wt: tipo salvaje.

Dentro de la clasificación de gliomas difusos de alto grado de tipo pediátrico, que también pueden presentarse en pacientes adultos, se incluyen los gliomas asociados con alteraciones de la histona H3 (como el glioma difuso de la línea media con alteración H3 K27 y el glioma hemisférico difuso con mutación H3 G34), el glioma difuso de alto grado de tipo pediátrico con H3 de tipo salvaje e IDH de tipo salvaje, y el glioma hemisférico de tipo infantil. Ninguno de estos se denomina actualmente GB (Tabla 1).⁶

2.2 Criterios histológicos y moleculares de GB

La clasificación de la OMS de 2021 define el GB como un astrocitoma G4 difuso, IDH-wt, H3-wt que presenta una o más de las siguientes características moleculares: proliferación microvascular, necrosis, mutación en el promotor de la transcriptasa inversa de la telomerasa (TERTp), amplificación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o una ganancia combinada del cromosoma 7 con pérdida del cromosoma 10 (firma +7/-10).

6

Los criterios histológicos, como la proliferación microvascular y la necrosis, se han utilizado durante años para establecer un diagnóstico. Sin embargo, como se mencionó anteriormente, la nueva clasificación de la OMS de 2021 también incorpora por primera vez criterios moleculares para la gradación tumoral. Por lo tanto, un astrocitoma G2 o G3 IDH-wt/H3-wt que presente cualquiera de estas alteraciones moleculares (TERTp, EGFR o firma +7/-10) debe clasificarse como una neoplasia maligna G4.^{6,7} Algunos autores se refieren a estos tipos de tumores de glioblastoma como subtipo molecular, en contraposición al subtipo histológico tradicional.

Si bien la OMS no especifica qué técnicas deben utilizarse para definir el perfil molecular de estos tumores, las más comunes son las técnicas de PCR para determinar las alteraciones de TERTp y las técnicas de hibridación fluorescente in situ (FISH) para evaluar la amplificación de EGFR, la ganancia del cromosoma 7 y la pérdida del cromosoma 10. Sin embargo, el uso cada vez más extendido de las técnicas de secuenciación de nueva generación (NGS) permite analizar todas estas alteraciones con un solo ensayo.

La mayoría de los protocolos de diagnóstico recomiendan el uso de un panel de inmunohistoquímica (IHQ) con anticuerpos para definir, desde el principio, el perfil molecular de un glioma difuso de tipo adulto. Este panel debe incluir, como mínimo, el estudio de IDH1 (mutación p.R132H) y ATRX, ya que los astrocitomas con mutación de IDH frecuentemente presentan mutaciones de ATRX (caracterizadas por la pérdida de expresión nuclear en la IHQ). Además, **se deben evaluar** H3 K27M y H3 K27me3 cuando el tumor se localiza en la línea media. ⁸ La figura 1 ilustra la

Algoritmo recomendado para el diagnóstico integral de la GB.

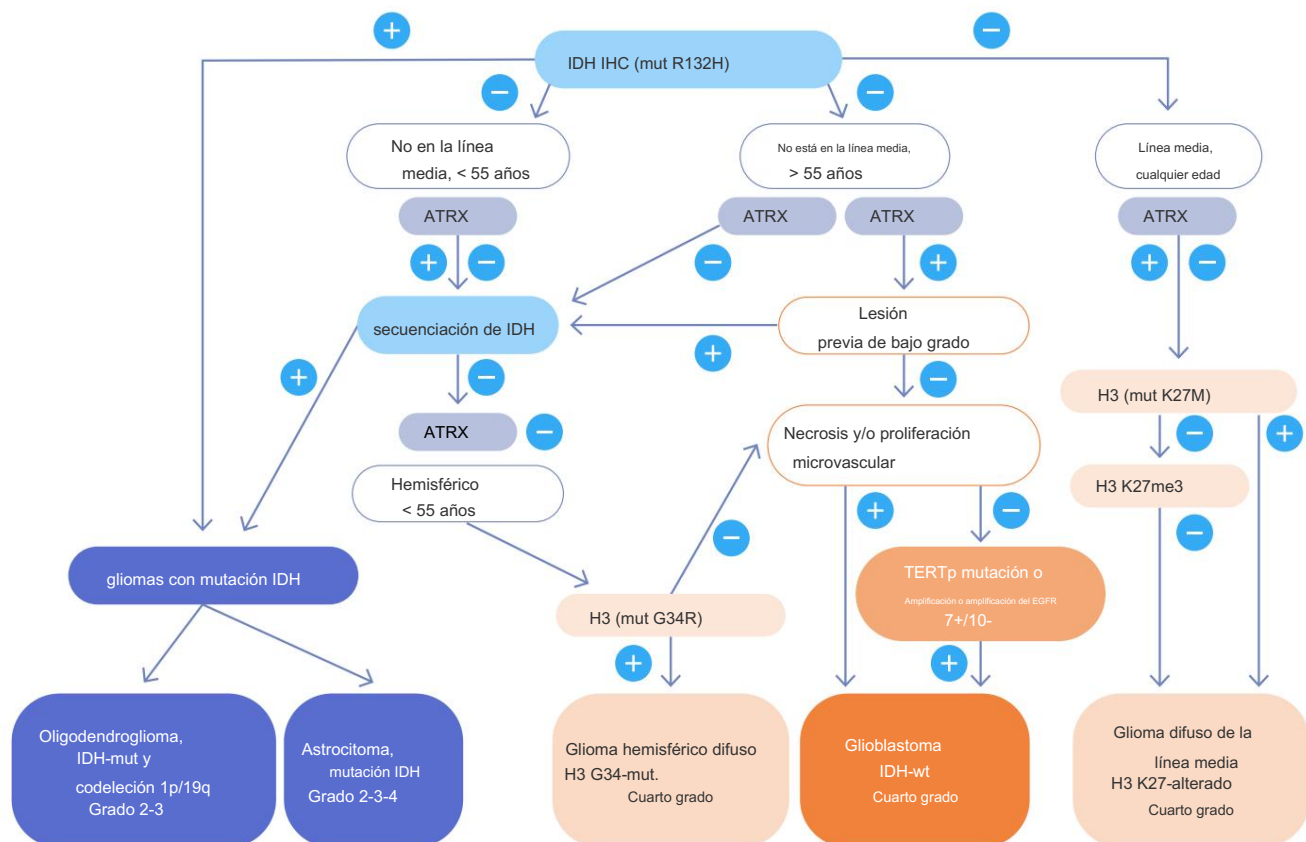


Figura 1. Algoritmo propuesto para el diagnóstico integrado de GB. El análisis IHC incluye el estudio de IDH1-R132H (positivo en caso de mutación), ATRX (negativo en caso de mutación) y, en ciertos casos, H3K27M (positivo en caso de mutación), H3K27me3 (negativo en caso de alteración H3K27M) y H3G34R (positivo en caso de mutación). En gliomas ATRX-positivos sin una lesión previa de menor grado y sin necrosis ni proliferación microvascular, además del estudio de TERTp, EGFR y cromosomas 7/10, se debe estudiar IDH mediante secuenciación como se indica en la [Tabla 2](#). Figura creada por los autores con base en evidencia clínica.

El uso de IHQ es suficiente para determinar el estado de mutación de IDH en la mayoría de los casos, ya que el anticuerpo específico para la mutación canónica IDH1 p.R132H puede identificar hasta el 90% de los gliomas con mutación de IDH. En pacientes de 55 años o más, con gliomas difusos G4 no localizados en la línea media y sin antecedentes de un glioma de bajo grado previo, un resultado negativo de IHQ para IDH1 p.R132H es suficiente para diagnosticarlos como GB IDH-wt.⁸ Sin embargo, en pacientes menores de 55 años, cuyos tumores muestran pérdida de la expresión de ATRX por IHQ, o que no presentan criterios histológicos para G4, el estudio debe completarse mediante la secuenciación de los genes IDH1 e IDH2 para detectar otras mutaciones menos frecuentes, diferentes de la mutación canónica IDH1 p.R132H ([Tabla 2](#)).⁸

Tabla 2. Situaciones que requieren una secuenciación adicional de IDH después de una IHC negativa para IDH-p.R132H.

Situaciones que requieren una secuenciación adicional de IDH después de una IHC negativa para IDH-p.R132H
Pacientes menores de 55 años
Pacientes con antecedentes de glioma de bajo grado
Gliomas difusos sin proliferación microvascular ni necrosis.
Gliomas difusos con pérdida de la expresión de ATRX.

IDH: isocitrato deshidrogenasa; IHC: inmunohistoquímica.

De manera similar, la mayoría de los autores recomiendan un estudio de inmunohistoquímica (IHC) de H3 G34 en pacientes menores de 50 años con tumores hemisféricos, especialmente si muestran pérdida de la expresión de ATRX, un patrón mutacional de p53 (más del 10 % de núcleos tumorales positivos) o pérdida de la expresión de Olig2.^{8,9} Por el contrario, evaluar el estado de H3 G34 en pacientes mayores de 55 años no se considera necesario para establecer el diagnóstico de GB.⁹

Para un glioma difuso G2 o G3 con resultado negativo en la inmunohistoquímica (IHC) para IDH1, el procedimiento recomendado es: **1)** verificar la ausencia de mutación de IDH mediante secuenciación. Si el tumor es IDH-wt, entonces: **2)** continuar el análisis molecular (ya sea en el laboratorio o en centros de referencia) estudiando la mutación TERTp, la amplificación de EGFR y/o la firma +7/-10. Si alguna de estas alteraciones está presente, el caso debe clasificarse como GB. Si no se encuentra ninguna de estas alteraciones, deben considerarse otras posibilidades diagnósticas, como la posibilidad de un glioma de tipo pediátrico o un glioma circunscrito.

En relación con este punto, las recomendaciones del grupo de expertos cIMPACT-NOW (Consortio para informar sobre enfoques moleculares y prácticos para la taxonomía de tumores del SNC, no oficial de la OMS) se han publicado muy recientemente.¹⁰ Estas recomendaciones abordan el refinamiento de los criterios de diagnóstico para los gliomas IDH-wt, H3-wt (incluidos el GB y el glioma difuso de alto grado de tipo pediátrico, IDH-wt y H3-wt).

Con respecto a GB, las recomendaciones de cIMPACT-NOW son las siguientes:

- La presencia de una mutación TERTp no debe considerarse un criterio diagnóstico para el GB cuando es el único hallazgo molecular en un glioma histológicamente de bajo grado (ya que no todos estos casos se comportan de forma agresiva).
- La presencia de amplificación del EGFR o el patrón citogenético +7/-10 no deben considerarse criterios diagnósticos para el GB cuando son los únicos hallazgos relacionados con el GB en un paciente menor de 40 años (ya que estas alteraciones no son específicas del GB y también pueden observarse en gliomas de tipo pediátrico, que son más frecuentes en este grupo de edad).

En tales situaciones, el diagnóstico diferencial debe ampliarse, teniendo en cuenta todos los hallazgos clínicos, radiológicos y moleculares. En caso de incertidumbre, se debe emitir un diagnóstico descriptivo en lugar de designar el tumor como glioblastoma.

Estas recomendaciones no representan cambios formales en la definición de la OMS hasta que sean aprobadas oficialmente por el comité editorial de la OMS y publicadas en una edición futura.

Subtipos de 2,3 GB

La OMS reconoce tres subtipos de GB: 1) GB de células gigantes, 2) gliosarcoma y 3) GB epitelioides. Estos subtipos presentan características histológicas distintas a las del GB convencional y, a menudo, se observan como lesiones mejor definidas y superficiales en las pruebas de imagen, lo que generalmente facilita su resección quirúrgica. Sin embargo, el pronóstico no difiere significativamente del del GB convencional.

2.4 Marcadores moleculares pronósticos y predictivos de respuesta en GB

El marcador molecular pronóstico y predictivo más relevante de la respuesta al tratamiento en el glioblastoma es el estado de metilación del promotor MGMT (MGMTp). Los pacientes con metilación de MGMTp muestran una mayor supervivencia y una mejor respuesta al tratamiento con TMZ.^{11,12}

Sin embargo, se han identificado otros marcadores moleculares con valor pronóstico, así como marcadores moleculares de respuesta a terapias dirigidas, incluidas las mutaciones BRAF, que son especialmente prevalentes en el subtipo epitelioides de GB.¹³ En este contexto, el uso cada vez más extendido de paneles NGS en el diagnóstico de gliomas difusos permite la identificación de posibles dianas terapéuticas, como una alta carga mutacional tumoral y fusiones NTRK o FGFR3, que podrían ser accesibles en el marco de ensayos clínicos.¹³

3. Neuroimagen de gliomas

(Autores de la sección: Stela Asadurova y Ana Ortiz de Mendivil)

La neuroimagen es indispensable en el manejo integral del glioblastoma (GB), desempeñando un papel fundamental desde el diagnóstico inicial y la caracterización del tumor para guiar la planificación terapéutica, incluyendo la resección quirúrgica y la radioterapia.¹⁴ Además, las técnicas avanzadas de neuroimagen son cruciales en el seguimiento posterior al tratamiento del GB para evaluar con precisión la respuesta terapéutica y distinguir la verdadera progresión tumoral de los efectos relacionados con el tratamiento.¹⁵ La sensibilidad de estas técnicas en la detección temprana de la recurrencia tumoral permite una intervención oportuna, lo cual es fundamental en el manejo del GB.¹⁴

3.1 Pruebas de imagen utilizadas en el manejo de la GB

Imágenes por resonancia magnética (IRM)

La RM es la prueba de imagen estándar de oro para el diagnóstico y el seguimiento del GB. En las prácticas clínicas actuales, se utilizan secuencias convencionales y avanzadas.¹⁴ Las secuencias convencionales incluyen: imágenes ponderadas en T1 (T1 3D pre y postcontraste), imágenes ponderadas en T2, recuperación de inversión atenuada por fluidos 2D o 3D (FLAIR) e imágenes ponderadas por susceptibilidad (SWI). Estas secuencias se utilizan principalmente para evaluar la anatomía cerebral y caracterizar el edema peritumoral.¹⁴ SWI es capaz de detectar señales de susceptibilidad intratumoral (ITSS) que reflejan procesos subyacentes como neoangiogénesis, microhemorragias, necrosis y calcificación. Según la clasificación de Park (2009), las ITSS se clasifican de la siguiente manera: grado 0, sin ITSS; grado 1, 1-5 focos lineales finos o puntiformes; grado 2, 6-10 focos; y grado 3, más de 11 focos.¹⁶ Por otro lado, las secuencias avanzadas de resonancia magnética (RM), útiles para evaluar la extensión, la celularidad y la vascularización del tumor, incluyen imágenes ponderadas por difusión (DWI); imágenes ponderadas por perfusión con contraste de susceptibilidad dinámica (DSC- PWI); marcaje de espín arterial (ASL); imágenes ponderadas por perfusión con contraste dinámico (DCE-PWI); y espectroscopia de resonancia magnética (MRS). La DWI se utiliza para evaluar la hiper celularidad del tumor. ^{14,15,17}

Las técnicas DSC-PWI, ASL y DCE-PWI permiten cuantificar el volumen sanguíneo cerebral (CBV), el flujo sanguíneo cerebral (CBF) y la constante de transferencia de volumen (Ktrans), que reflejan la neoangiogénesis y la permeabilidad capilar.^{14,15,17} La espectroscopia de resonancia magnética (MRS) permite la evaluación bioquímica del tumor mediante el análisis de metabolitos como la colina, el N-acetilaspártato y el lactato, lo que facilita la diferenciación entre los cambios tumorales y los posteriores al tratamiento.^{14,15}

Es fundamental mantener la consistencia técnica durante el seguimiento, asegurando que las secuencias se adquieran siempre en el mismo orden. En particular, la resonancia magnética 3D T1 con contraste debe realizarse con un intervalo constante tras la administración del contraste, idealmente entre 4 y 8 minutos. Todos los estudios deben llevarse a cabo con el mismo protocolo y, siempre que sea posible, en el mismo escáner.

Tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada combinada (PET/CT)

La PET/TC con 18F-fluorodesoxiglucosa (18F-FDG) tiene una utilidad limitada en neurooncología debido al bajo contraste entre el tumor y el tejido cerebral circundante, así como a la alta captación fisiológica de FDG por la corteza cerebral.^{18,19} Sin embargo, el uso de PET/TC con trazadores de aminoácidos, como 11C-metionina (11C-MET), 18F-fluoroetiltirosina (18F-FET) y 18F-dihidroxifenilalanina (18F-DOPA), o con 18F-colina, ha aumentado significativamente en los últimos años como modalidad complementaria a la resonancia magnética. ¹⁸⁻²¹

3.2 Diagnóstico y caracterización de la GB

El glioblastoma (GB) se presenta típicamente como una lesión infiltrativa con realce de contraste heterogéneo, necrosis central y márgenes irregulares. Las secuencias avanzadas de resonancia magnética (RM) son esenciales para diferenciar el GB de otros tumores cerebrales y procesos no neoplásicos. En las secuencias ponderadas en T2 y FLAIR, pueden observarse áreas infiltrativas sin realce asociadas a edema, lo que dificulta la diferenciación entre ambas entidades. En algunos casos, este patrón infiltrativo sin realce puede representar la forma inicial de presentación.²²

Las técnicas de imagen clave para el diagnóstico de GB u otros gliomas de alto grado incluyen varias modalidades, cada una con contribuciones diagnósticas específicas (Tabla 3).^{14,15,17-19}

Tabla 3. Técnicas de imagen clave para el diagnóstico de GB.

Modalidad de imagen	Aplicación diagnóstica
Resonancia magnética	Diagnóstico diferencial (infiltración peritumoral); clasificación tumoral; pronóstico; guía para la biopsia; monitorización
Con contraste mejorado resonancia magnética ponderada en T1	Detección de necrosis
Resonancia magnética ponderada en T2	Identificación de regiones tumorales hiper celulares
DSC-PWI/DCE-PWI/ Líquido de difusión ponderado	Cuantificación de CBV/permeabilidad/CBF para resaltar la neoangiogénesis
SWI	Cuantificación de la señal de susceptibilidad intratumoral (ITSS):
SEÑORA	Clasificación tumoral y diferenciación de la infiltración peritumoral (especialmente en el diagnóstico diferencial con metástasis solitarias).
PET/TC con 18F-FDG	Diferenciación entre gliomas de alto y bajo grado; distinción entre glioblastoma, metástasis y linfoma del sistema nervioso central; valor pronóstico; guía para la biopsia.
PET/TC de aminoácidos	Diferenciación de tumores de lesiones no neoplásicas; delimitación de regiones sin realce para biopsia y guía quirúrgica.

18F-FDG: fluorodesoxiglucosa; ASL: marcaje de espín arterial; CBF: flujo sanguíneo cerebral; CBV: volumen sanguíneo cerebral; DCE-PWI: dinámico imágenes ponderadas por perfusión con contraste; DSC-PWI: imágenes ponderadas por perfusión con contraste de susceptibilidad dinámica; DWI: difusión-imágenes ponderadas; GB: glioblastoma; ITSS: señales de susceptibilidad intratumoral; RMN: resonancia magnética; ERM: espectroscopia de resonancia magnética; PET/TC: tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada; SWI: imágenes ponderadas por susceptibilidad; T1: ponderadas en T1 imágenes.

Es importante destacar que ciertas características de la resonancia magnética se han asociado con una mayor supervivencia, incluyendo la presencia de tejido tumoral infiltrante sin realce; y la ausencia de edema, lesiones satélite y enfermedad multifocal.²³

Sin embargo, el GB muestra una variabilidad significativa. Algunos subtipos moleculares, como aquellos con mutaciones en TERTp y EGFR, pueden carecer de necrosis y presentar un realce de contraste nulo o mínimo, y no mostrar los patrones típicos de imágenes de perfusión o difusión observados en gliomas de alto grado, imitando así tumores de bajo grado. Además, algunos GB también muestran infiltración cortical giriforme y una tendencia a la multifocalidad, particularmente aquellos con mutaciones en EGFR o TERTp.²⁴ Dada esta heterogeneidad, un enfoque diagnóstico multimodal es esencial para lograr un diagnóstico preciso.

3.3 Neuroimagen en la planificación quirúrgica y la guía intraoperatoria

Las técnicas avanzadas de neuroimagen desempeñan un papel fundamental en la planificación quirúrgica, un componente crucial en el tratamiento del glioblastoma. La resonancia magnética por tensor de difusión (DTI) permite la tractografía de la sustancia blanca, lo que posibilita resecciones tumorales que preservan funciones motoras y del lenguaje esenciales. ^{18,25} La resonancia magnética funcional (RMf) identifica áreas corticales elocuentes mediante el mapeo de la activación neuronal. ²⁶ La perfusión por resonancia magnética con contraste dinámico (DSC-PWI) delimita regiones tumorales altamente vascularizadas, guiando la biopsia o el abordaje quirúrgico, especialmente en tumores parcialmente reseccables o irreseccables. ^{14,15,17} La difusión por resonancia magnética (DWI) ayuda a localizar áreas tumorales hiper celulares, incluso cuando no hay realce con contraste. ^{14,15,17} Además, la tomografía por emisión de positrones/ tomografía computarizada (PET/CT) con trazadores de aminoácidos puede delimitar regiones sin realce, lo que también ayuda en la planificación quirúrgica. ²¹

Además de las imágenes preoperatorias, las técnicas intraoperatorias guiadas por imágenes, como la ecografía, la resonancia magnética intraoperatoria y la cirugía guiada por fluorescencia utilizando ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) o fluoresceína, han sido

Se ha demostrado su utilidad para optimizar las resecciones de GB. 27 La ecografía intraoperatoria permite visualizar el tumor en tiempo real y su relación con las estructuras críticas, mientras que la resonancia magnética intraoperatoria ayuda a identificar el tumor residual no detectado por otros métodos. La fluorescencia de 5-ALA mejora la distinción entre el tumor y el tejido sano, aumentando así la tasa de resecciones completas.²⁷

3.4 Seguimiento del tratamiento y evaluación de la respuesta

El seguimiento rutinario mediante resonancia magnética desempeña un papel fundamental en la detección precoz de la recurrencia tumoral y en la evaluación de la eficacia del tratamiento.¹⁴ En los ensayos clínicos, se suelen emplear los criterios de evaluación de la respuesta en neurooncología (RANO) 2.0, mientras que el sistema de notificación y datos de tumores cerebrales (BT-RADS) se utiliza habitualmente en la práctica clínica (Tablas 4 y 5).²⁸

Tabla 4. Criterios RANO 2.0 para la evaluación de gliomas.²⁹

Criterio	Descripción
Lesión medible	Lesiones con márgenes bien definidos en la resonancia magnética, de al menos 10 mm en ambos diámetros perpendiculares.
Lesión no medible	Lesiones con márgenes poco definidos o con un diámetro máximo inferior a 10 mm.
Selección de la lesión diana	Selecione de 2 a 3 lesiones medibles, priorizando las más grandes o aquellas con mediciones reproducibles.
Resonancia magnética basal para glioma de diagnóstico reciente	Utilice la resonancia magnética posterior a la radioterapia (3-5 semanas después de finalizar la radioterapia) como referencia.
Resonancia magnética basal para glioma recurrente	Utilice la resonancia magnética previa al tratamiento como referencia (≤ 14 días antes del inicio del tratamiento).
Resonancia magnética basal para glioma de bajo grado o sin radioterapia	Utilice como referencia la resonancia magnética postoperatoria (3 meses después de la cirugía) o la resonancia magnética previa al tratamiento (≤ 14 días antes del inicio del tratamiento).
Componentes del tumor a evaluar	Evaluar el componente de realce (para GB de tipo salvaje IDH); incluir el componente no realzado al evaluar gliomas con mutación IDH y después de tratamientos que afectan la permeabilidad vascular.
Confirmación de la progresión mediante resonancia magnética	Obligatorio dentro de las 12 semanas posteriores a la radioterapia o si se sospecha pseudoprogresión.
Evaluación basada en el uso de corticosteroides	Clínicamente estable o con mejoría, sin aumento de la dosis de corticosteroides respecto al valor basal.

GB: glioblastoma; IDH: isocitrato deshidrogenasa; RMN: resonancia magnética.

Tabla 5. Comparación de los criterios de evaluación de la respuesta tumoral: RANO 2.029 frente a BT-RADS.30

Criterio de evaluación RANO 2.0		BT-RADS
Respuesta completa (CR)	• Desaparición de todas las lesiones medibles y no medibles. • No se han detectado nuevas lesiones. • Sin corticosteroides o solo en dosis de reemplazo fisiológico. • Estado clínico estable o mejorado • Requiere confirmación mediante resonancia magnética a las 4 semanas.	No se distingue entre respuesta completa y respuesta parcial. 1a - Mejora • Componente potenciador disminuido + • Componente FLAIR sin cambios o disminuido + • No hay lesiones nuevas con realce ni lesiones FLAIR + • Efecto de masa sin cambios o disminuido + • Clínicamente estable o mejorado O • Todo lo anterior + • En tratamiento con bevacizumab con respuesta confirmada mediante resonancia magnética a las 4 semanas.
Respuesta parcial (RP) o menor	• RP en las mismas condiciones que RC: reducción $\geq 50\%$ en la suma de los productos de los diámetros perpendiculares o $\geq 65\%$ en el volumen (de todas las lesiones diana con realce medibles). El componente infiltrativo debe ser estable o reducido. • Pacientes con valores no medibles La enfermedad solo al inicio no puede tener PR; la mejor respuesta Es posible que la enfermedad sea estable (EE). • Respuesta menor para enfermedad sin realce: reducción $\geq 25\%$-50% o $\geq 40\%$-65% en volumen (en las mismas condiciones) El componente de mejora debe ser estable.	1b – Efecto del medicamento • Componente potenciador disminuido + • Componente FLAIR sin cambios o disminuido + • No hay lesiones nuevas con realce ni lesiones FLAIR + • Efecto de masa sin cambios o disminuido + • Clínicamente estable o con mejoría + • En dosis crecientes de esteroides o en la primera imagen posterior a bevacizumab con disminución del realce únicamente
Enfermedad estable (EE)	• No cumple los criterios para CR, PR o PD • Imágenes estables (con realce) • No se han detectado nuevas lesiones. • Dosis de corticosteroides estables o disminuidas • Clínicamente estable o mejorado	2 – Sin cambios • Componente FLAIR o de mejora sin cambios + • Sin nuevas lesiones + • Efecto de masa sin cambios + • Clínicamente estable

Criterio de evaluación RANO 2.0		BT-RADS
Progresión (PD)	• Aumento $\geq 25\%$ en la suma de los productos de los diámetros perpendiculares o $\geq 40\%$ en el volumen de las lesiones diana con realce. • Nuevas lesiones con realce ≥ 10 mm x 10 mm o leptomeningea definitiva enfermedad • Progresión de lesiones no medibles (de al menos 5 x 5 mm a ≥ 10 x 10 mm) o no diana (deben sumarse a la suma de las lesiones diana). • Deterioro clínico definitivo no atribuible a la disminución de la dosis de corticosteroides u otra causa. - causas • Se requerirá una resonancia magnética de confirmación (al menos dos exploraciones secuenciales separadas por ≥ 4 semanas, ambas mostrando un aumento $\geq 25\%$ en la suma de los productos de los diámetros perpendiculares o un aumento $\geq 40\%$ en el volumen total de las lesiones con realce en comparación con la exploración anterior más reciente).	4 – Progresión • Aumento progresivo del componente de realce o FLAIR en múltiples estudios a lo largo del tiempo + aumento del efecto de masa + clínica progresiva deterioro O • Aumento del realce y del componente FLAIR $>25\%$ + aumento del efecto de masa + peor estado clínico O • Nuevas lesiones definitivas fuera del tratamiento con radioterapia zona
Empeoramiento/Posible pseudoprogresión/ Cambios inducidos por el tratamiento	Enfermedad estable (EE) • Se considera cuando las imágenes iniciales muestran progresión (aumento del realce), pero las imágenes posteriores muestran estabilidad o respuesta. • La terapia puede continuar • Confirmación mediante resonancia magnética repetida (cada 4-8 semanas), especialmente durante las primeras 12 semanas posteriores al tratamiento.	3a – Favorecer el efecto del tratamiento • Empeoramiento de las imágenes <12 semanas después de la radioterapia + • Una de las siguientes opciones: - Componente potenciador aumentado - Componente FLAIR aumentado + • No hay nuevas lesiones con realce o FLAIR fuera de Zona de tratamiento XRT + • Aumento del efecto de masa + • Clínicamente estable
Empeoramiento/ Indeterminado	Enfermedad estable (EE)	3b - Indeterminado • Empeoramiento de las imágenes >12 semanas después de la radioterapia + • Una de las siguientes opciones: - Componente potenciador aumentado - Mayor componente FLAIR y mayor efecto de masa + • No hay nuevas lesiones con realce o FLAIR fuera de Zona de tratamiento XRT + • Clínicamente estable
Empeoramiento/ Favorable para el progreso	Enfermedad estable (EE)	3c – Favorece la progresión del tumor • Mayor realce y componente FLAIR $<25\%$ + mayor efecto de masa • No hay lesiones nuevas (con realce o FLAIR) fuera del área Zona de tratamiento XRT + • Clínicamente peor O • Nueva lesión indeterminada (FLAIR sin realce) fuera de la zona de tratamiento de radioterapia.

RC: respuesta completa; FLAIR: recuperación de inversión atenuada por fluidos; RM: resonancia magnética; EP: progresión de la enfermedad; RP: respuesta parcial; EE: enfermedad estable; RT: radioterapia.

A continuación se resumen el momento y el propósito recomendados para las exploraciones por resonancia magnética durante el curso del tratamiento del glioblastoma (Figura 2).

Se debe realizar una **resonancia magnética posoperatoria dentro de las 24 a 72 horas posteriores a la resección quirúrgica** para evaluar la extensión de la resección y diferenciar el tumor residual de los cambios inflamatorios posoperatorios, considerándose las primeras 24 a 48 horas ideales para una interpretación óptima.^{31,32} También ayuda a identificar el infarto posoperatorio y evita su interpretación errónea como recurrencia tumoral temprana en exploraciones de resonancia magnética posteriores.³³ Posteriormente, se puede considerar una resonancia magnética preradioterapia de 2 a 4 semanas después de la cirugía. **29,34 Si bien no es obligatorio, es muy valioso para delimitar con precisión el volumen tumoral residual y definir los campos de radiación.** Esta exploración también ayuda a detectar la recurrencia temprana antes de la radioterapia (lo que puede llevar a ajustes en el plan de radioterapia) y ayuda a prevenir la sobreestimación de la pseudoprogresión o la interpretación errónea de los cambios posteriores al tratamiento como una verdadera progresión tumoral.³⁴ Después de la radioterapia, se recomienda otra resonancia magnética de 3 a 5 semanas después de su finalización, ya que reduce el efecto de confusión del realce con contraste relacionado con la pseudoprogresión inducida por la quimiorradioterapia. Este momento también permite una mejor correlación con los resultados de supervivencia global (SG) y supervivencia libre de progresión (SLP).²⁹ Finalmente, la vigilancia a largo plazo implica **exploraciones** seriadas de resonancia magnética cada 2 a 4 meses durante los primeros 3 años, seguidas de intervalos de 3 a 6 meses de forma indefinida. ^{8,35}

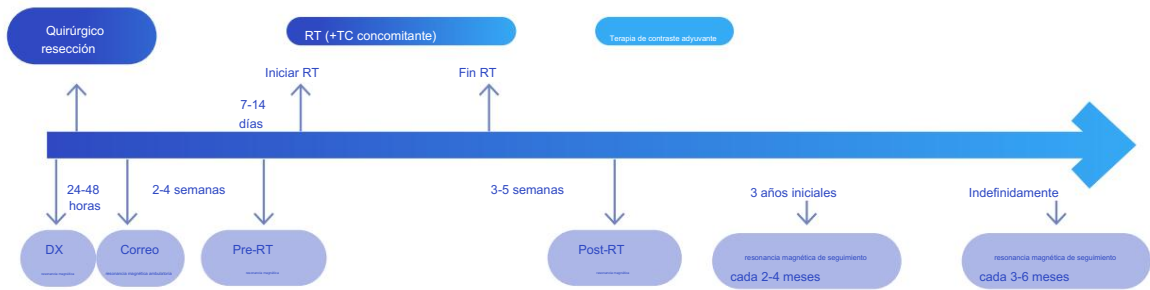


Figura 2. Representación esquemática del seguimiento radiológico en la práctica clínica. Adaptado de Pineda Ibarra C, et al., 2024.³⁶ TC: quimioterapia; RMN: resonancia magnética; OP: operación; RT: radioterapia.

Además de la resonancia magnética, **la tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada (PET/TC)** con aminoácidos (¹¹C-MET, ¹⁸F-FET, ¹⁸F-DOPA) se reconoce cada vez más por su utilidad en la evaluación de la respuesta al tratamiento. Un aumento en la captación del trazador puede indicar progresión tumoral o fracaso del tratamiento, mientras que una disminución en la captación sugiere una respuesta positiva. Asimismo, FET y DOPA **pueden ayudar a identificar la pseudorespuesta en pacientes sometidos a terapia antiangiogénica.** ^{18,19,21} Recientemente, se introdujeron los criterios PET RANO 1.0 para estandarizar la evaluación de la respuesta, principalmente en ensayos clínicos, aunque aún se necesita una validación sistemática (Tabla 6).³⁷

Tabla 6. Criterios PET RANO 1.0 para la evaluación de la respuesta.

SUVmax de lesión positiva en PET	≥ 1,6 veces la actividad de fondo media	
Lesión medible	Lesión PET-positiva con un volumen ≥ 0,5 mL	
Lesión no medible	Lesiones visibles con TBRmax < 1,6 o lesiones con volumen PET positivo < 0,5 mL	
Lesión diana	Lesión(es) con la mayor intensidad de captación o el mayor volumen positivo en la PET.	
Enfermedad progresiva (PET-PD)	Lesión medible positiva en la PET	Lesión PET negativa o lesión PET positiva no medible
	Al menos uno de los siguientes: • Aumento ≥30% en TBRmax de al menos una lesión diana • Aumento ≥10% en TBRmean de al menos una lesión diana • Aumento ≥40% en el volumen PET de al menos una lesión diana • Aparición de una o más lesiones nuevas medibles.	Aparición de una o más lesiones nuevas medibles con resultado positivo en la PET.
	Ausencia de criterios para PET-PD, PET-PR o PET-CR	No hay aparición de nuevo lesiones medibles positivas en la PET
	Al menos uno de los siguientes criterios y ningún criterio para PET-PD, PET-SD o PET-CR (en caso de lesiones múltiples, cada lesión debe cumplir al menos un criterio): • Disminución ≥30% en TBRmax • Disminución ≥10% en TBRmedia • Disminución ≥40% en el volumen de PET O resolución de todas las lesiones diana excepto una, sin criterios para PET-PD o PET-SD.	n / A
Enfermedad estable (PET-SD)	Resolución completa de la enfermedad PET-positiva n/a	
Respuesta parcial (PET-PR)		
Respuesta completa (PET-CR)		

Adaptado de Albert, NL et al., (2024).³⁷ PET: tomografía por emisión de positrones; PET-CR: PET respuesta completa; PET-PD: PET enfermedad progresiva; PET-PR: PET respuesta parcial; PET-SD: PET enfermedad estable; SUVmax: valor de captación estandarizado máximo; TBRmax: relación tumor-fondo máxima; TBRmean: relación tumor-fondo media.

3.5 Imágenes avanzadas para evaluar la pseudoprogresión y la pseudorespuesta

¿Qué es la pseudoprogresión?

La pseudoprogresión se define como un aumento transitorio del tamaño de la lesión con realce de contraste dentro de la zona irradiada, seguido de una mejora o estabilización posterior. Afecta aproximadamente a uno de cada tres pacientes.²⁰ El período de estabilización después de la pseudoprogresión suele oscilar entre 3 y 6 meses. La pseudoprogresión imita la progresión tumoral real, pero en cambio es causada por inflamación o

Necrosis inducida por el tratamiento. Aunque suele ocurrir durante las primeras 12 semanas posteriores a la finalización de la quimiorradiación, algunos casos se presentan más tarde, especialmente después del tratamiento con TMZ en combinación con lomustina.²⁰ El riesgo es 3,5 veces mayor en pacientes con metilación de MGMTp y menor en casos con resección total.³⁸ Según RANO 2.0, durante los primeros 3 meses posteriores a la radioterapia, el nuevo realce solo se considera progresión si se localiza fuera del campo de radiación.²⁹

¿Cómo diferenciar la pseudoprogresión de la verdadera progresión tumoral?

La diferenciación entre pseudoprogresión y progresión real implica varias técnicas de imagen. La DWI muestra valores de ADC más bajos en la progresión real debido a la restricción de la difusión del agua.³⁹ La DSC-PWI distingue la pseudoprogresión, que típicamente presenta baja perfusión, de la progresión tumoral, que generalmente presenta valores de CBV relativos elevados.^{40,41} La MRS ayuda a distinguir el metabolismo tumoral de los cambios posteriores a la radiación.¹⁴

Además, la tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada (PET/CT) con trazadores de aminoácidos (11C-MET, 18F-FET, 18F-DOPA) o 18F-colina proporciona una alta precisión en la detección de la recurrencia tumoral, con una sensibilidad reportada que oscila entre aproximadamente el 80% y el 95% y una especificidad entre el 80% y el 90%, a través de análisis visuales y semicuantitativos, utilizando relaciones tumor-fondo (TBR) específicas para cada compuesto y contrastando con tejido cerebral sano.^{19,21,42}

¿Qué es una pseudorespuesta?

La pseudorespuesta se produce en pacientes tratados con agentes antiangiogénicos, donde el efecto antivascular reduce el realce, el edema y la permeabilidad tan pronto como un día después del inicio de la terapia. Sin embargo, puede observarse un aumento de la extensión tumoral en las secuencias FLAIR/T2.⁴²

4. Tratamiento quirúrgico de la GB

(Autores de la sección: Francisco Martínez e Irene Iglesias)

La intervención quirúrgica es crucial para el tratamiento del glioblastoma, con un doble objetivo: **1)** obtener tejido para el diagnóstico histopatológico y molecular, y **2)** lograr la máxima resección segura del tumor preservando la función neurológica **del paciente**.²⁷ Múltiples estudios confirman que la extensión de la resección (EOR) impacta directamente en la supervivencia global (SG) y la calidad de vida (CdV), lo que subraya la importancia de un enfoque quirúrgico personalizado basado en un buen conocimiento anatómico y funcional, herramientas de planificación avanzadas y sistemas de imágenes intraoperatorias.^{43,44}

4.1 Biopsia estereotáctica y resección quirúrgica

La biopsia estereotáctica es un procedimiento neuroquirúrgico mínimamente invasivo indicado para pacientes con lesiones cerebrales profundas, afectación bilateral o lesiones en regiones cerebrales elocuentes donde la resección completa supone un riesgo significativo de morbilidad neurológica.⁴⁵ La neuronavegación y la ecografía intraoperatoria son los sistemas más utilizados para realizar la cirugía.⁴⁶ El tejido tumoral obtenido se utiliza para su análisis histopatológico, inmunohistoquímico y molecular, lo que permite una caracterización integral del tumor y su perfil mutacional.⁴⁷

La resección quirúrgica es el tratamiento de elección para pacientes con tumores accesibles y buen estado funcional. La extirpación del tejido neoplásico no solo mejora la supervivencia global, sino que también reduce la carga tumoral, optimizando así la eficacia de las terapias adyuvantes.² Además, permite un mejor control local de la enfermedad y disminuye la presión intracraneal, lo que puede mejorar los síntomas neurológicos y la calidad de vida.

4.2 Papel fundamental de la resección quirúrgica en la GB: impacto en la supervivencia global y la calidad de vida.

El impacto positivo de la resección quirúrgica en la supervivencia global y la calidad de vida ha sido ampliamente documentado. Los análisis volumétricos postoperatorios han demostrado que la resección subtotal (<90%) se asocia con una menor supervivencia global en comparación con la resección total (>90%).⁴⁸ Además, se ha descrito que la resección supramáxima (que implica la extirpación tanto del tumor con realce de contraste como del tejido peritumoral infiltrado) podría ofrecer

beneficio adicional en ciertos pacientes.⁴⁹ Además, un metaanálisis reciente no mostró diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global entre los pacientes que se sometieron a resección parcial y aquellos que solo se sometieron a una biopsia.⁴⁴

En pacientes con glioblastoma, la calidad de vida depende no solo de la supervivencia global, sino también del estado funcional tras la cirugía. La resección del tumor debe sopesarse cuidadosamente con la preservación de la función neurológica para evitar déficits que puedan comprometer la autonomía del paciente.⁴⁸ Algunos estudios han demostrado que los pacientes sometidos a resecciones supramáximas o máximas experimentaron una mejor calidad de vida postoperatoria en comparación con aquellos sometidos a resecciones submáximas o biopsias (siempre que no desarrollaran déficits neurológicos graves).^{50,51}

Además, las herramientas de evaluación neurocognitiva pre y postoperatoria, la rehabilitación temprana y el seguimiento multidisciplinario ayudan a mitigar el impacto negativo de la cirugía y a mejorar la calidad de vida de estos pacientes.⁵²

4.3 El concepto EOR: categorías de resección RANO y valor pronóstico

El EOR, también conocido como grado de resección tumoral, se ha identificado como un predictor independiente de la SG en pacientes con GB. La clasificación propuesta por el Grupo de Resección RANO proporciona un marco estandarizado para evaluar el EOR y su impacto en los resultados de los pacientes.^{49,53} Esta clasificación incluye cuatro categorías principales, como se muestra en la [Tabla 7](#).

Tabla 7. Clasificación del Grupo de Resección RANO de los tipos de resección y las tasas de supervivencia global previstas correspondientes.^{49,53}

Clase	Tipos de resección	Descripción	Supervivencia global
1	resección supramáxima	Resección de todo el tumor con realce de contraste visible en la resonancia magnética posoperatoria, junto con la extirpación del tejido infiltrado peritumoral identificado en las secuencias T2/FLAIR. El objetivo es eliminar la carga tumoral macroscópica y parte del componente infiltrativo, logrando así la mayor supervivencia global y una menor tasa de recurrencia.	18-24 meses
2	Resección máxima	Resección completa de todo el tumor con realce de contraste visible en la resonancia magnética posoperatoria, sin extirpar el tejido sin realce visible en las secuencias FLAIR. Este es el enfoque estándar en la mayoría de los casos, ya que maximiza la extirpación del tumor sin aumentar significativamente el riesgo de déficits neurológicos. Se asocia con una supervivencia global prolongada en comparación con la resección subóptima.	14-18 meses
3	resección submáxima	Resección incompleta de todo el tumor con realce de contraste (>1 cm ³ de tumor residual) en la resonancia magnética posoperatoria. Se asocia con un menor beneficio en la supervivencia global en comparación con las clases 1 y 2, pero aun así proporciona un mejor control tumoral que la biopsia sola. Puede ser la única opción viable para tumores localizados en áreas cerebrales altamente elocuentes.	10-14 meses
4	Biopsia	Obtención de tejido tumoral sin intención de realizar una resección significativa. Se utiliza cuando la cirugía agresiva no es factible debido a la localización del tumor o al estado funcional del paciente. Si bien permite el diagnóstico histopatológico y molecular, no influye significativamente en la supervivencia global.	6-10 meses

FLAIR: recuperación de inversión atenuada por fluidos; RM: imágenes por resonancia magnética; SG: supervivencia global.

4.4 Importancia de la planificación preoperatoria y la guía intraoperatoria

Como se mencionó en la sección 2, la planificación preoperatoria es un elemento clave en la cirugía de GB, ya que permite definir estrategias óptimas para maximizar la resección y minimizar los riesgos neurológicos. La integración de técnicas avanzadas de neuroimagen, como la resonancia magnética funcional y la tractografía, facilita la identificación de vías neuronales críticas y su relación con el tumor, lo que permite un abordaje quirúrgico más seguro y eficaz.⁵⁴ Asimismo, la evaluación preoperatoria del estado funcional del paciente y la discusión multidisciplinaria con neurooncólogos y neurorradiólogos contribuyen a la toma de decisiones quirúrgicas individualizadas.

Las técnicas intraoperatorias guiadas por imágenes, como la ecografía, la resonancia magnética intraoperatoria y la cirugía guiada por fluorescencia con 5-ALA o fluoresceína, también desempeñan un papel importante en la optimización de las resecciones de la vesícula biliar (véase la [sección 3](#) para más detalles).² Sin embargo, estas herramientas no sustituyen la necesidad de un conocimiento profundo de la anatomía quirúrgica y la fisiología cerebral. Este conocimiento fundamental es esencial para minimizar el riesgo de déficits neurológicos y maximizar la seguridad del procedimiento.

Además, la combinación de estas tecnologías con la monitorización neurofisiológica intraoperatoria ayuda a reducir la morbilidad durante la resección de tumores ubicados cerca de áreas cerebrales elocuentes.⁵⁶ La interpretación precisa de los hallazgos intraoperatorios, junto con una planificación quirúrgica precisa, sigue siendo un pilar fundamental para lograr una resección eficaz y funcionalmente segura.

5. Indicaciones de tratamiento y decisión clínica

(Autores de la sección: Izaskun Valduvico, Aurea Molina y Regina Gironés)

5.1 La importancia de los comités multidisciplinarios

El glioblastoma es el tumor cerebral más agresivo, que requiere un enfoque terapéutico integral y coordinado.⁵⁷ En este contexto, los comités multidisciplinarios representan una estrategia clave en el manejo de la GB, ya que son esenciales para diseñar estrategias de tratamiento personalizadas y mejorar la atención al paciente. ^{58,59} Su implementación, respaldada por guías clínicas y consenso internacional, optimiza los resultados terapéuticos y mejora la calidad de vida **de los pacientes.**⁵⁸⁻⁶¹

La implementación de estos comités es esencial en centros especializados en neurooncología, donde la complejidad de los casos exige una evaluación detallada y coordinada.^{59,62} Las guías de tratamiento enfatizan que cada paciente debe ser evaluado individualmente por un equipo multidisciplinario compuesto por neurocirujanos, oncólogos médicos y radioterapeutas, neurorradiólogos, neuropatólogos y otros profesionales de la salud. ^{58,60}

Esta colaboración interdisciplinaria permite mejorar la calidad de la atención mediante la estandarización de protocolos, reduciendo así la variabilidad en la práctica clínica y garantizando que las decisiones se basen en criterios uniformes y actualizados. También permite una evaluación integral tanto del tumor como del paciente, y respalda la toma de decisiones basada en la evidencia. Además, garantiza una coordinación eficiente del tratamiento mediante una planificación óptima, lo que mejora la respuesta terapéutica, reduce los riesgos y facilita la selección de terapias más eficaces y seguras basadas en el conocimiento actualizado y la experiencia clínica. Finalmente, facilita el acceso a ensayos clínicos, ya que un comité especializado actúa como referente dentro de la red de investigación para iniciar nuevos ensayos clínicos e identificar pacientes elegibles, ampliando así el acceso a terapias innovadoras.^{58,60,63}

El éxito de un comité depende de tener una estructura organizada y una comunicación eficaz. Con este fin, los autores recomiendan:

- 1) celebrar reuniones periódicas para analizar nuevos casos y reevaluar a los pacientes que están recibiendo tratamiento;
- 2) mantener documentación detallada, incluyendo registros precisos de las decisiones tomadas y el seguimiento de cada paciente;

3) garantizar una coordinación eficiente mediante la asignación de una persona designada para facilitar la comunicación entre las diferentes especialidades; y

4) Promover la formación continua mediante actualizaciones constantes sobre los avances científicos y terapéuticos.

5.2 Factores pronósticos clínicos

Los factores pronósticos clínicos en pacientes con glioblastoma pueden agruparse en función de tres aspectos clave: 1) **factores** relacionados con el paciente, 2) factores relacionados con el tumor y 3) alteraciones moleculares (Tabla 8). La consideración conjunta de estos factores es esencial para predecir la evolución de la enfermedad y orientar la toma de decisiones terapéuticas, que deben ser individualizadas.⁸

Tabla 8. Clasificación de los factores pronósticos clínicos en pacientes con GB.

Categoría	Factor pronóstico	Descripción
Factores relacionados con el paciente ^{8,64,65}	Edad	•La edad avanzada se asocia con un peor pronóstico. •Los tratamientos para pacientes de edad avanzada tienden a ser menos agresivos debido a una mayor vulnerabilidad y comorbilidades, lo que puede afectar negativamente al pronóstico.
	Estado funcional (Karnofsky Actuación Estado, KPS)	•KPS es un índice ampliamente utilizado que mide la estado funcional del paciente para realizar tareas cotidianas y sus necesidades de atención. •Un KPS bajo se asocia con un peor pronóstico. •Los pacientes con un KPS muy bajo podrían no ser candidatos para los tratamientos estándar.
	Presentación neurológica	•Los pacientes con déficits neurológicos más pronunciados, especialmente aquellos que causan discapacidad funcional, tienen un peor pronóstico. •Los pacientes con menos síntomas neurológicos tienden a tener un mejor pronóstico.
Factores relacionados con el tumor ⁶⁵	Tamaño y ubicación	•Los tumores de mayor tamaño o los ubicados en áreas críticas del cerebro pueden afectar negativamente el pronóstico.
	Extensión de la resección quirúrgica	•Un mayor grado de resección tumoral se asocia con un mejor pronóstico.
	Patrón de crecimiento (unifocal versus multifocal)	•Los glioblastomas multifocales tienen un peor pronóstico en comparación con los unifocales.
Alteraciones moleculares ⁶⁶	MGMT	•La metilación de MGMT se asocia con una mejor respuesta a agentes alquilantes como TMZ y, por lo tanto, con un mejor pronóstico.
	EGFR	•La sobreexpresión o amplificación del gen EGFR se ha relacionado con una mayor agresividad tumoral y un peor pronóstico.
	TP53	•Las mutaciones en TP53 están asociadas con una mayor resistencia a los tratamientos.
	PTEN	•Las mutaciones o deleciones en PTEN también son asociado a una mayor agresividad y un peor pronóstico.

EGFR: receptor del factor de crecimiento epidérmico; GB: glioblastoma; KPS: escala de rendimiento de Karnofsky; TMZ: temozolomida.

5.3 Decisión clínica en pacientes ancianos

Más de la mitad de los pacientes diagnosticados con GB tienen más de 65 años, con una incidencia máxima entre los 75 y los 85 años.⁶⁷ Sin embargo, la edad ha sido tradicionalmente un criterio de exclusión en los ensayos clínicos, por lo que la evidencia científica sobre pacientes ancianos con GB está sujeta a sesgos de interpretación,^{67,68} y la supervivencia global en la población anciana es menor en comparación con la población adulta, principalmente debido al tratamiento insuficiente.⁶⁹ Además, se ha descrito que la metilación de MGMTp en esta población tiene implicaciones pronósticas y terapéuticas.⁷⁰

En este contexto, se recomienda que los pacientes mayores (de aproximadamente 70 años o más) diagnosticados con GB con IDH de tipo salvaje sean evaluados por equipos multidisciplinarios, **incluyendo una valoración geriátrica integral**, para orientar las decisiones terapéuticas personalizadas.^{67,71,72} Por lo tanto, se debe tener especial cuidado en la población anciana, ya que su mal pronóstico de la enfermedad, su estado funcional limitado y su mayor riesgo de eventos adversos pueden limitar el beneficio terapéutico.

La valoración geriátrica permite analizar el desempeño o el estado funcional del paciente, independientemente de la neoplasia, lo que ayuda a determinar si pertenece a una población sana, vulnerable o frágil. También facilita la detección de déficits asociados a la edad, no relacionados con la neoplasia, que pueden revertirse para aumentar la tolerancia al tratamiento. Además, ayuda a identificar a los pacientes que pueden recibir el mismo tratamiento que la población adulta no geriátrica, así como a aquellos que son vulnerables y pueden beneficiarse de planes de tratamiento ajustados o protocolos clínicos modificados, como los esquemas de radioterapia hipofraccionada (RHF). Finalmente, permite identificar a los pacientes frágiles para quienes el tratamiento activo puede no ofrecer ningún beneficio y, en cambio, aumentar los riesgos de toxicidad y deterioro funcional.⁷³⁻⁷⁶

Evidencia científica en la población anciana

Dada la creciente incidencia de glioblastoma en pacientes ancianos, es fundamental investigar cómo abordar esta población y qué opciones de tratamiento ofrecen el mayor beneficio. En este sentido, dos **ensayos** clínicos de fase III han evaluado la TMZ frente a la radioterapia en pacientes ancianos: los estudios NOA-08 y NORDIC.

El estudio NOA-08 incluyó pacientes de 60 años o más. Demostró que la TMZ sola no era inferior a la radioterapia (la mediana de supervivencia global fue de 8,6 meses en el grupo de TMZ y de 9,6 meses en el grupo de radioterapia). Además, se observó un aumento significativo en la supervivencia global en pacientes con MGMTp metilado tratados con TMZ (11,9 meses frente a 8,2 meses con radioterapia), mientras que en pacientes con MGMTp no metilado, la radioterapia pareció proporcionar una mejor supervivencia global que el TMZ solo.⁷⁷

El estudio NORDIC incluyó a 291 pacientes de 60 años o más y comparó la radioterapia estándar, la radioterapia hipofraccionada (HFRT) y la TMZ sola. En el subgrupo de pacientes de 70 años o más, tanto la TMZ como la HFRT se asociaron con una mayor supervivencia global (SG) en comparación con la radioterapia estándar. El mayor beneficio de la TMZ se observó en pacientes con MGMTp metilado, con una mediana de SG de 9,7 meses frente a 6,8 meses en pacientes sin metilación.⁷⁸

Además, el estudio EORTC 26062-22061 evaluó a pacientes de 65 años o más que recibieron radioterapia **hipofraccionada (HFRT)** con TMZ concomitante seguida de TMZ adyuvante, en comparación con HFRT sola (40 Gy en 15 fracciones). Este estudio demostró una mejor supervivencia global con el tratamiento combinado (9,3 frente a 7,6 meses).⁷⁹

A pesar de esta evidencia en pacientes ancianos, los regímenes de tratamiento y la mediana de SG siguen siendo inferiores a los informados en el estudio Stupp (que condujo a la definición del estándar de tratamiento de primera línea actual, explicado con más detalle en la Sección 6), ya que no incluyó a esta población.² Sin embargo, un análisis de subgrupos post-hoc del ensayo EF-14 **mostró que** los pacientes ancianos (≥ 65 años) ($n = 136$) se benefician de la adición de TTFIELDS al mantenimiento con TMZ, mostrando una mejora significativa en la SG (17,4 meses frente a 13,7 meses) y la SLP (6,5 meses frente a 3,9 meses), sin aumento de eventos adversos graves (véase la Sección 7 para más información).^{3,80} Además, las guías de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recomiendan el tratamiento estándar con o sin TTFIELDS como una opción terapéutica en pacientes ancianos con buen estado funcional.⁸¹

El manejo de pacientes ancianos con GB presenta desafíos importantes, ya que las decisiones de tratamiento deben

Es fundamental encontrar un equilibrio entre prolongar la supervivencia y preservar la calidad de vida. La edad cronológica por sí sola no debe determinar las decisiones terapéuticas; en cambio, la evaluación del estado funcional, las comorbilidades y las preferencias del paciente son esenciales para personalizar las estrategias de tratamiento.

6. Tratamiento de primera línea para la GB

(Autores de la sección: Virginia Martínez, Larraitz Egaña y Sara Garduño)

6.1 El protocolo STUPP: terapia estándar de primera línea

El protocolo STUPP, propuesto por primera vez por Stupp et al. en 2005,² sigue siendo el tratamiento adyuvante de primera línea estándar para el glioblastoma. Combina radioterapia con TMZ concomitante y adyuvante.² Tras la resección quirúrgica máxima segura, los pacientes reciben radioterapia focal fraccionada de 60 Gy en 30 fracciones de 2 Gy cada una, administradas cinco días a la semana durante seis semanas. Simultáneamente, se administra TMZ por vía oral a una dosis diaria de 75 mg/m² durante todo el período de radioterapia. Después de un descanso de cuatro semanas, los pacientes continúan con seis ciclos adyuvantes de monoterapia con TMZ (150-200 mg/m²/día durante cinco días en ciclos de 28 días).²

Este protocolo ha demostrado una mejora significativa en la supervivencia global (SG) en comparación con la radioterapia sola. Con un seguimiento medio de 28 meses, la SG fue de 14,6 meses en el grupo de tratamiento combinado frente a 12,1 meses con radioterapia sola, y la tasa de supervivencia a dos años fue del 26,5 % frente al 10,4 %. Además, la toxicidad hematológica de grado 3-4 relacionada con el tratamiento concomitante con radioterapia y TMZ fue mínima, presentándose solo en el 7 % de los pacientes.²

El protocolo STUPP se considera la piedra angular de nuevos enfoques terapéuticos, incluidos los campos de tratamiento de tumores y las nuevas terapias moleculares.³

6.2 Radioterapia hipofraccionada

La **radioterapia fraccionada hipofraccionada (HFRT)** es una alternativa eficaz a la radioterapia fraccionada convencional para el tratamiento del glioblastoma en pacientes ancianos o frágiles. A diferencia del régimen estándar, la HFRT reduce la duración del tratamiento mediante esquemas de fraccionamiento más cortos, como 40 Gy en 15 fracciones durante tres semanas o 25 Gy en 5 fracciones durante una semana.^{84,85}

La **radioterapia hipofraccionada (HFRT)** se asocia con una menor toxicidad y una mejor preservación de la calidad de vida, lo que la convierte en una opción adecuada para pacientes con un mal pronóstico o limitaciones funcionales significativas.^{84,85} Además, se ha demostrado que **este enfoque** no es inferior a la radioterapia convencional en términos de supervivencia global (SG) y supervivencia libre de progresión (SLP), lo que facilita la adherencia al tratamiento en pacientes con comorbilidades o un estado funcional deteriorado.⁸⁵

Según Yuen et al. (2022), en pacientes ancianos con GB y buen estado funcional, se recomienda la combinación de HFRT y TMZ, especialmente en presencia de metilación de MGMTp. Por el contrario, en pacientes con peor estado funcional y en ausencia de metilación de MGMTp, la HFRT sola es una opción terapéutica viable.⁸⁶

6.3 Tratamiento adyuvante

Como se describió anteriormente, una vez finalizado el tratamiento concomitante, el protocolo STUPP original continúa con seis ciclos adyuvantes de monoterapia con TMZ.²

Desde la publicación del protocolo STUPP en 2005, ha habido controversia sobre si extender el tratamiento con TMZ más allá de seis ciclos podría proporcionar un beneficio adicional en la supervivencia. El estudio GEINO 1401, presentado en el congreso ASCO 2019, evaluó esta cuestión comparando dos grupos de 159 pacientes.

En pacientes que habían completado el régimen STUPP estándar: un grupo recibió seis ciclos adicionales de TMZ (un total de 12) y el otro finalizó el tratamiento tras seis ciclos. Los resultados mostraron que extender el tratamiento a 12 ciclos no proporcionó un beneficio significativo ni en la supervivencia global ni en la supervivencia libre de progresión. Por consiguiente, el estándar actual sigue recomendando seis ciclos de TMZ adyuvante. 87

Por otro lado, se ha demostrado que el uso de TTFields (descrito con más detalle en la Sección 7) durante los seis ciclos de TMZ y hasta 24 meses después mejora los resultados clínicos. En el estudio EF-14,3

El uso concomitante de estas terapias se asoció con un aumento de la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG) en comparación con la monoterapia con TMZ. Estos resultados se han confirmado en estudios posteriores de la vida real y en un metaanálisis.^{3,88}

Según la evidencia disponible revisada por pares, se puede considerar el algoritmo de tratamiento de primera línea para el GB que se muestra en la Figura 3, adaptado a los perfiles de los pacientes.

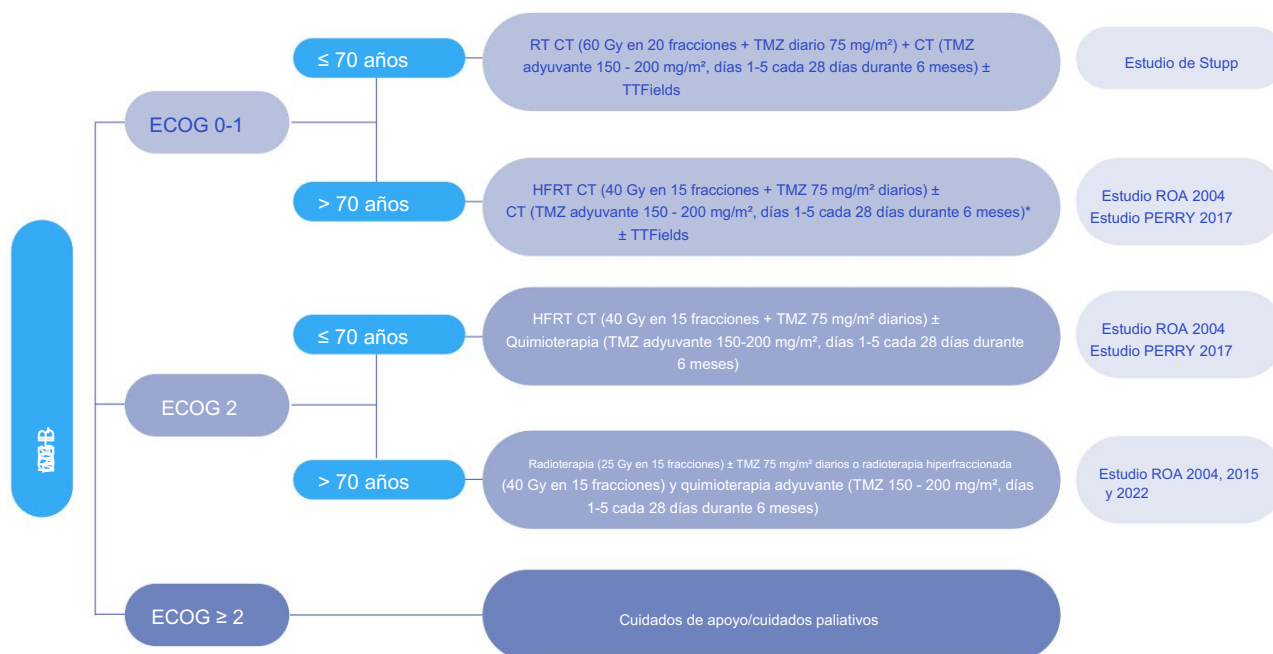


Figura 3. Algoritmo de tratamiento de primera línea para el glioblastoma, estratificado por perfil del paciente y basado en la evidencia disponible revisada por pares.

*En algunos centros, el protocolo Stupp aún puede considerarse para pacientes seleccionados de 70 a 76 años con un excelente estado funcional y puntuaciones favorables en las escalas de evaluación geriátrica. CT: quimioterapia; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; GB: glioblastoma de novo; Gy: gray; Fr: fracciones; HFRT: radioterapia hipofraccionada; IDH: isocitrato deshidrogenasa; RT: radioterapia; TMZ: temozolomida; wt: tipo salvaje.

6.4 Seguimiento de la respuesta al tratamiento

El seguimiento neurológico y radiológico es esencial en el manejo del GB. Actualmente, las secuencias de RM 2D constituyen la base del monitoreo radiológico. Para evaluar la respuesta al tratamiento, se recomienda seguir los criterios RANO recientemente actualizados,²⁹ integrando de forma consistente criterios clínicos y radiológicos, la progresión temporal de la enfermedad y las perspectivas de varios especialistas dentro de comités multidisciplinares.

Como se describió previamente en la sección 3, en la práctica clínica habitual, se recomienda realizar la primera resonancia magnética de seguimiento entre 3 y 5 semanas después de finalizar la radioterapia.⁸⁹ Durante los tres primeros años, la resonancia magnética debe repetirse cada 2 a 4 meses y, posteriormente, cada 3 a 6 meses (Figura 2).³⁶

Además, la incidencia de pseudoprogresión es alta durante las primeras 12 semanas después de la radioterapia. Si ocurre, se debe realizar una resonancia magnética confirmatoria de 4 a 8 semanas después (Figura 2). Mientras tanto, la

El tratamiento planificado debe continuar. 29,36,89 En el glioblastoma con mutación IDH, puede producirse una pseudoprogresión más allá de este período; por lo tanto, la decisión de repetir la resonancia magnética dependerá de criterios clínicos y radiológicos.29,36

7. Campos TTFields en el tratamiento de GB

(Autores de la sección: Noelia Vilariño y Santiago Cabezas)

7.1 Enfoque terapéutico innovador: descripción y mecanismo de acción

En el tratamiento de adultos con GB, los TTFields son una **modalidad terapéutica** no invasiva en la que se administran campos eléctricos alternos de frecuencia intermedia (200 kHz) y baja intensidad (1-3 V/cm) mediante conjuntos de transductores colocados en el cuero cabelludo rasurado.⁹⁰⁻⁹² El dispositivo está diseñado para uso portátil y puede funcionar con baterías recargables —con una duración aproximada de 2 o 3 horas— o conectarse a una toma de corriente estándar. El dispositivo pesa 1,2 kg y tiene dimensiones comparables a las de una tableta de tamaño mediano.

Se puede llevar en una mochila o en un bolso de hombro (Figura 4).^{93,94}



Figura 4. Kit de tratamiento TTFields y sus componentes.⁹⁵ Consulte el manual de usuario del dispositivo aquí.

Los estudios preclínicos* han demostrado que los TTFields actúan interfiriendo con la mitosis de las células tumorales y el correcto ensamblaje de los orgánulos durante la división celular, **lo que conduce a** la muerte celular.^{99,100}

7.2 Evidencia clínica: resultados principales

La eficacia de TTFields en el tratamiento del glioblastoma (GB) se demostró en el ensayo clínico de fase III EF-14, que incluyó a 695 pacientes con diagnóstico reciente de GB que habían completado el tratamiento estándar consistente en cirugía de citorreducción máxima segura o biopsia seguida de radioterapia concomitante con TMZ adyuvante. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir quimioterapia de mantenimiento con TMZ sola o junto con TTFields.³

El tratamiento con TTFields más TMZ mejoró significativamente la SLP (6,7 meses frente a 4,0 meses) y la SG (20,9 meses frente a 16,0 meses) en comparación con TMZ solo. Además, la tasa de SG a 5 años fue mayor en los pacientes que recibieron la terapia combinada (13% frente a 5%).³ Los análisis de subgrupos post-hoc mostraron que

Los modelos preclínicos sugieren que los TTFields afectan otras vías implicadas en la patogénesis tumoral, como la invasión y migración celular, la respuesta al daño del ADN, el aumento de la permeabilidad de la membrana celular y la inducción de la autofagia. Los TTFields también ejercen efectos inmunomoduladores, como la activación de la vía STING y la promoción de la muerte **celular inmunogénica**.^{92,96-98}

La adición de TTFIELDS a TMZ se asoció de manera similar con una mejor supervivencia global en todos los subgrupos de pacientes según el estado de metilación de la región MGMTp (no metilada, metilada); resección (biopsia, parcial, total); región (fuera de Estados Unidos, Estados Unidos); edad (<65 años, ≥65 años); puntuación de rendimiento de Karnofsky (90-100, ≤80); y sexo (mujeres, hombres).³

En cuanto a la seguridad, la frecuencia de eventos adversos fue similar entre los dos grupos (48 % frente a 44 %, respectivamente; [Tabla 9](#)). La única diferencia notable fue una mayor incidencia de irritación cutánea en el grupo de tratamiento combinado (leve a moderada en el 52 % de los pacientes y grave en el 2 %).³ Respecto a la calidad de vida, no se observaron diferencias significativas entre los dos grupos.¹

Tabla 9. Eventos adversos de grado 3-4 notificados en el estudio del ensayo EF-14.3

Eventos de 3.º y 4.º grado	Nº (%) de pacientes	
	Campos TTFIELDS + TMZ (n=456)	TMZ (n=229)
≥1 evento adverso	218 (48)	94 (44)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	59 (13)	23 (11)
Trombocitopenia	39 (9)	11 (5)
Trastornos gastrointestinales	23 (5)	8 (4)
Astenia, fatiga y trastornos de la marcha	42 (9)	13 (6)
infecciones	32 (7)	10 (5)
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de los procedimientos	24 (5)	7 (3)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición (anorexia, deshidratación e hiperglucemia)	16 (4)	10 (5)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	21 (5)	9 (4)
Trastornos del sistema nervioso	109 (24)	43 (20)
Convulsiones	26 (6)	13 (6)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos (embolia pulmonar, disnea y neumonía por aspiración).	24 (5)	11 (5)

Nº: número; TMZ: temozolomida; TTFIELDS: Campos de tratamiento tumoral.

Un análisis secundario del ensayo clínico EF-14 mostró que la adherencia a la combinación de TTFIELDS más TMZ durante más del 50 % del tiempo se asoció con mejoras tanto en la supervivencia libre de progresión (SLP) como en la supervivencia global (SG) en comparación con TMZ solo. Además, una adherencia al tratamiento del 75 % o superior fue un predictor independiente de la SG, y con una tasa de adherencia superior al 90 %, la mediana de SG alcanzó los 24,9 meses (en comparación con 16 meses con TMZ solo), con una tasa de SG a 5 años del 29,3 % ([Tabla 10](#)).¹⁰²

Tabla 10. Supervivencia global media según el cumplimiento del tratamiento con TTFields más TMZ.

Cumplimiento de TTFields (% del tiempo de adherencia)	Supervivencia global media (meses) TTFields/TMZ	Supervivencia global media (meses) TMZ solo
>90	24.9	16
80–90	21.5	16
70–80	21.7	16
60–70	19.9	16
50–60	18	16
30–50	17.9	16
≤30	18.2	16

Adaptado de Toms SA, et al., 2019.¹⁰² SG: supervivencia global; TMZ: temozolomida; TTFields: campos de tratamiento tumoral.

7.3 Indicaciones e integración con el tratamiento estándar

El uso de TTFields ha sido aprobado por la FDA y cuenta con la marca CE para uso clínico en el Espacio Económico Europeo, el Reino Unido y Suiza para el tratamiento de la GB de diagnóstico reciente en pacientes adultos*. Siguiendo tratamiento con TTFields debe iniciarse durante la fase de mantenimiento con el protocolo del ensayo clínico, el TMZ y puede continuarse después de la primera progresión, potencialmente en combinación con una segunda intervención terapéutica local o sistémica.^{3,89,103,104}

Los datos clínicos indican que un mayor uso diario de TTFields se asocia con mejores resultados del tratamiento, medidos por ganancias en la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG) (Tabla 10).¹⁰²

7.4 Educación del paciente

Es importante que el paciente reciba información adecuada para garantizar el uso correcto de los TTFields. Los pacientes deben afeitarse el cuero cabelludo con una afeitadora eléctrica antes de colocar los transductores para asegurar un contacto óptimo.^{94,95}

La colocación de los conjuntos de transductores debe seguir las instrucciones del "mapa" de colocación, que se genera en función de la ubicación del tumor de cada paciente. Sin embargo, en los casos en que la resonancia magnética se retrase, se puede emplear temporalmente una disposición estándar adecuada para todos los pacientes. Una vez que se disponga de los resultados de la resonancia magnética, es importante adaptar la posición de los conjuntos a la ubicación específica del tumor. Se utilizan un total de cuatro conjuntos —dos pares colocados uno frente al otro para generar los campos eléctricos— y normalmente se cambian cada 3 o 4 días. En promedio, se utilizan unos 34 transductores al mes.^{94,95}

La terapia TTFields puede interrumpirse para realizar actividades personales, como bañarse o ducharse (en cuyo caso deben desconectar la batería y cubrirse la cabeza con un gorro de ducha para evitar que los transductores se mojen), hacer ejercicio o realizar otras actividades en las que el uso del dispositivo resulte incómodo. Los pacientes también deben tener en cuenta la necesidad de retirar los transductores para las resonancias magnéticas de seguimiento correspondientes. Para garantizar un uso óptimo, se recomienda a los pacientes planificar con anticipación los períodos diarios en los que el dispositivo estará en pausa. Se puede cubrir la cabeza con una peluca ligera y transpirable o un sombrero mientras se usa el dispositivo.^{94,95}

*Optune Gio está indicado para el tratamiento de pacientes adultos (de 18 años o más) con glioma de grado 4 de la OMS de diagnóstico reciente, tras cirugía de citorreducción máxima o biopsia, radioterapia y/o quimioterapia, concomitantemente con temozolomida de mantenimiento, con o sin lomustina, y después de suspender la terapia sistémica.

7.5 Evaluación periódica

Es necesario un seguimiento clínico regular por parte del médico tratante para evaluar la eficacia del tratamiento, controlar los posibles efectos secundarios y ajustar la colocación de los conjuntos de transductores o su duración de uso si fuera necesario.^{94,95}

Es fundamental revisar la adherencia del paciente al dispositivo, asegurando un cumplimiento diario de al menos el 75% del tiempo, tal como se indica en el manual de usuario del dispositivo. Para facilitar esta evaluación, el dispositivo registra la actividad diaria y, por lo general, cada mes, los datos recopilados se envían al médico para monitorear la adherencia al tratamiento.^{94,95}

7.6 Manejo de las toxicidades

Como se mencionó anteriormente, el uso prolongado de matrices de transductores y adhesivos durante el tratamiento con TTFields puede provocar reacciones cutáneas localizadas. ^{3,105,112} Sin embargo, la profilaxis temprana y el manejo adecuado del paciente pueden ayudar a reducir el riesgo y la gravedad de los eventos **adversos relacionados con la piel**.¹⁰⁵⁻¹⁰⁷ El uso de agentes tópicos profilácticos, como barreras a base de silicona compatibles con TTFields, esteroides tópicos de baja potencia o cremas inhibidoras de la calcineurina, puede ayudar a prevenir eventos adversos relacionados con la piel o reducir su gravedad. Además, el uso continuo de medidas profilácticas, combinado con la identificación temprana y el manejo **adecuado** de los eventos adversos dermatológicos, puede ayudar a garantizar la tolerabilidad y la adherencia al tratamiento.¹⁰⁵⁻¹⁰⁷

Las toxicidades más comunes asociadas con el dispositivo incluyen irritación cutánea, dolor de cabeza y fatiga, que generalmente son leves y fáciles de controlar. Para la irritación cutánea, se recomienda el uso de cremas tópicas, incluyendo corticosteroides o antibióticos tópicos en casos de ulceración o infección, así como cambiar regularmente la posición de los transductores. Deben evitarse las cremas a base de zinc, ya que su viscosidad puede formar barreras y reducir potencialmente la eficacia de los TTFields.¹⁰⁷ El dolor de cabeza puede controlarse con analgésicos de primera línea, como paracetamol o AINE.^{3,95}

En la [Figura 5](#) se proporciona información clínica general sobre el manejo de los efectos adversos dermatológicos relacionados con los campos de tratamiento de tumores en pacientes con GB. ^{95,105}

	Hiperhidrosis - Tratar con antitranspirante de cloruro de aluminio* o glicopirrolato tópico en cada cambio de matriz. - Aconseje a los pacientes que eviten el uso de ungüentos y medicamentos que puedan provocar sudoración. - Considere la posibilidad de derivar al paciente a un dermatólogo para la inyección de toxina botulínica.
	Prurito - Aconseje a los pacientes que utilicen champú sin perfume o anticaspa. - Aunque forma parte del protocolo estándar de cambio de matriz, limite el contacto de la piel con productos a base de alcohol. - Se pueden recetar corticosteroides tópicos si hay inflamación (por ejemplo, betametasona, clobetasol, fluocinonida). - Identificar la causa y, si es posible, reducirla/eliminarla.
	dermatitis de contacto - Eliminación inmediata del irritante/alérgeno. - Extracción del conjunto de transductores del sitio de irritación/alergia. - Aplicación de corticosteroides tópicos (por ejemplo, betametasona, clobetasol, fluocinonida) - Aplicar una película de barrera - Considere recortar el adhesivo/Surgilast si existe reacción a la cinta/adhesivo. - Si aparecen ampollas, se recomienda aplicar compresas húmedas viejas (20 min; 3 veces al día). - Considere la posibilidad de administrar corticosteroides sistémicos o interrumpir el tratamiento si la afección persiste.
	Erosión/ulceración - Extracción del conjunto de transductores del sitio de erosión/úlceras: considere su reposición para evitar la exposición del hardware. - Apósito para heridas con gasas, hidrogeles o hidrocoloides. - Evaluar la herida y tratarla con un antibiótico tópico (por ejemplo, clindamicina, gentamicina). - Considere el cultivo de la herida. - Mantener libre de exceso de secreciones y piel muerta (los casos graves pueden requerir desbridamiento quirúrgico). - Regrese a la clínica en 2 semanas; si la afección persiste, considere un período de interrupción del tratamiento con antibióticos orales.
	Dermatitis + infecciones - Evaluar la herida y tratarla con un antibiótico tópico (por ejemplo, clindamicina o gentamicina). - Compresas tibias con agua salada o solución de Burow (subacetato de aluminio al 5%). - Tomar cultivo de la herida y, si es necesario, derivar al paciente a un dermatólogo. - Regrese a la clínica en 2 semanas; si la afección persiste, considere un período de interrupción del tratamiento con antibióticos orales.

Figura 5. Estrategias de manejo para eventos adversos cutáneos asociados con TTFields.

Adaptado de Lacouture et al., 2020, JAMA Dermatology, bajo licencia Creative Commons Attribution (CC BY 4.0).¹⁰⁵ *En algunos pacientes, las formulaciones que contienen cloruro pueden causar irritación cutánea; se recomienda una alternativa sin cloruro.¹⁰⁷

8. Tratamiento de la GB recurrente

(Autoras de la sección: Natalia Luque, Alba Moratíel e Irene Moya)

8.1 Definición y evaluación de la GB recurrente

Como se describió anteriormente, la resonancia magnética (RM) se considera la herramienta clave para el seguimiento del glioblastoma; sin embargo, en ciertos casos, puede ser necesario complementarla con otras técnicas de imagen, como la tomografía por emisión de positrones (PET), a pesar de su validación aún limitada, para ayudar a diferenciar la progresión tumoral de la pseudoprogresión.¹⁰⁸

La progresión del tumor se evalúa utilizando criterios distintos para la enfermedad con realce y la enfermedad sin realce. Según los criterios RANO 2.0, la progresión en tumores con realce se define por un aumento $\geq 25\%$ en la suma de los diámetros perpendiculares o un aumento $\geq 40\%$ en el volumen total de las lesiones diana. Esto es especialmente importante cuando el tratamiento con corticosteroides es estable o se está incrementando. Pueden ser necesarias exploraciones de confirmación, generalmente realizadas con al menos 4 semanas de diferencia, especialmente después de la radioterapia o con tratamientos propensos a la pseudoprogresión. Si las imágenes posteriores muestran mejoría, la progresión inicial se reclasifica como pseudoprogresión. Otros indicadores de progresión incluyen nuevas lesiones medibles (≥ 10 mm x 10 mm), enfermedad leptomeningea definitiva, progresión de lesiones no medibles o deterioro clínico no atribuible a cambios en los corticosteroides. La falta de seguimiento debido a un empeoramiento clínico también se considera progresión. Un aumento en la dosis de corticosteroides por sí solo no se considera progresión a menos que vaya acompañado de un deterioro clínico relacionado con el tumor.²⁹

En el caso de la enfermedad sin realce, la progresión se define por un aumento $\geq 25\%$ en la suma de los diámetros perpendiculares o un aumento $\geq 40\%$ en el volumen de la lesión en las secuencias T2/FLAIR, excluyendo la radiación, el edema o las comorbilidades. La aparición de nuevas lesiones (>10 mm x 10 mm) o un nuevo realce con contraste también indica progresión. Los criterios para la enfermedad leptomeningea, la progresión de lesiones no medibles y el deterioro clínico son consistentes con los utilizados para los tumores con realce.²⁹

8.2 Opciones de tratamiento en el GB recurrente

Actualmente, no existe un enfoque estandarizado para el manejo del glioblastoma recurrente (GBr). Por lo tanto, todas las posibles opciones de tratamiento deben ser evaluadas por un comité multidisciplinario. El tratamiento óptimo para cada paciente debe seleccionarse en función de los factores pronósticos individuales y, siempre que sea posible, se debe ofrecer a los pacientes la oportunidad de participar en un ensayo clínico.^{89,103}

Cirugía

La cirugía de rescate puede considerarse en casos de rGB, particularmente cuando el tumor causa efecto de masa. (es decir, para lesiones sintomáticas y/o grandes). Los principales factores predictivos de supervivencia después de la cirugía de rescate incluyen la edad del paciente, el estado funcional (ECOG), el tiempo desde la cirugía inicial y la ubicación del tumor.¹⁰⁹ Sin embargo, hasta la fecha, no hay estudios prospectivos que analicen el impacto de la cirugía de rescate en la SG. En este sentido, el ensayo clínico aleatorizado RESURGE (NCT02394626) tiene como objetivo comparar los resultados de supervivencia entre pacientes sometidos a cirugía de rescate seguida de tratamiento adyuvante de segunda línea y aquellos que reciben terapia de segunda línea sin cirugía. El ensayo también evaluará los resultados de supervivencia según el EOR (resección completa versus incompleta).

Además, la implantación de polímeros de carmustina biodegradables durante la cirugía para rGB se ha asociado con un modesto beneficio de supervivencia en comparación con el placebo, según un ensayo clínico aleatorizado publicado en la década de 1990.¹¹⁰

Radioterapia

Actualmente, no existen estudios prospectivos que analicen el papel de la reirradiación en el tratamiento del rGB. Sin embargo, puede considerarse en pacientes que respondieron bien a la radioterapia inicial y/o en aquellos donde

Han transcurrido al menos 6 meses desde el primer tratamiento. Según series retrospectivas, la radioterapia estereotáctica fraccionada puede ser una opción adecuada para pacientes con buen estado general y recidiva de pequeño volumen.

111-113

Campos TTFields

El uso de TTFields también ha sido aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) y cuenta con la marca CE para uso clínico en el Espacio Económico Europeo, el Reino Unido y Suiza para el tratamiento del glioblastoma recurrente (rGB) en adultos, según los resultados del ensayo clínico aleatorizado EF-11. En este estudio, se asignó a pacientes con rGB a recibir TTFields o quimioterapia. Si bien no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global (SG) ni en la supervivencia libre de progresión (SLP), TTFields demostró una eficacia comparable a la de la quimioterapia, con un mejor perfil de eventos adversos y una mejor calidad de vida.

¹¹⁴ Además, para aquellos pacientes que comienzan la terapia de mantenimiento con La combinación de TTFields con TMZ, así como la posibilidad de utilizar TTFields junto con otros tratamientos, como cirugía de rescate, reirradiación y terapias sistémicas de segunda línea, podría representar una oportunidad para mejorar los resultados en pacientes con rGB.¹¹⁵

Tratamiento sistémico

No existe un tratamiento estándar establecido para el glioblastoma recurrente, y las terapias sistémicas utilizadas hasta la fecha solo han mostrado beneficios modestos.^{89,103}

Nitrosoureas

El tratamiento con nitrosoureas se suele utilizar en pacientes con glioblastoma recurrente difuso que no produce efecto de masa o en aquellos con tumores que presentan metilación de MGMTp, ya que pueden tener una mayor probabilidad de beneficiarse de las nitrosoureas.^{89,103}

La lomustina es el tratamiento más utilizado para el glioblastoma recurrente (GBr), aunque su eficacia es limitada, con una tasa de supervivencia libre de progresión (SLP) a los 6 meses de aproximadamente el 20 %. El estudio EORTC 26101 evaluó la combinación de lomustina y bevacizumab frente a la monoterapia con lomustina, mostrando una mejoría en la SLP pero sin un impacto significativo en la supervivencia global (SG), con una mediana de SG de 9,1 meses frente a 8,6 meses, respectivamente.¹¹⁶ De manera similar, el estudio BELOB demostró que la combinación de bevacizumab y lomustina no mejoró la SG, pero sí aumentó la toxicidad hematológica.¹¹⁷

La fotemustina se ha evaluado en varios ensayos de fase II, mostrando una tasa de supervivencia libre de progresión a los 6 meses que oscila entre el 39 %¹¹⁸ hasta el 51,5%. ¹¹⁹ Los regímenes de tratamiento más utilizados son los descritos por Addeo y Fabrini.^{118,119}

Antiangiogénicos

El bevacizumab es el fármaco antiangiogénico más estudiado en el glioblastoma recurrente (GBr). Se ha demostrado su eficacia para reducir el edema cerebral y aliviar los síntomas relacionados, lo que permite disminuir las dosis de corticosteroides . ¹⁰³ Su eficacia se ha evaluado en múltiples ensayos, incluyendo combinaciones con irinotecán o nitrosoureas, mostrando una tasa de respuesta objetiva de alrededor del 30 % y una mejoría en la supervivencia libre de progresión (SLP), aunque sin beneficio en la supervivencia global (SG).⁸⁹ Estos resultados llevaron a su aprobación por la FDA, si bien no ha sido aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Idealmente, los pacientes con GBr deberían ser considerados para ensayos clínicos antes de recibir bevacizumab, ya que la mayoría de los ensayos excluyen a aquellos con uso previo de este fármaco. Su uso se recomienda principalmente para las recurrencias que causan efecto de masa. ^{89,103}

TMZ

Se puede considerar el retratamiento con TMZ en pacientes con un intervalo libre de progresión de al menos 4 a 6 meses desde la finalización de la terapia inicial, especialmente en aquellos con tumores metilados de MGMT. ⁸⁹ En estos pacientes con pronóstico favorable, se ha observado una tasa de SLP a los 6 meses del 40 %. Si bien se han investigado esquemas de administración extendidos , estos no han demostrado superioridad sobre la dosis estándar.¹²⁰

Inmunoterapia y terapias dirigidas

Los inhibidores de la proteína de muerte celular programada 1 (PD-1) y del ligando de muerte programada 1 (PD-L1) no han demostrado beneficios significativos como monoterapia para el tratamiento del glioblastoma recurrente (rGB). Sin embargo, su uso neoadyuvante en combinación con cirugía y tratamientos adyuvantes puede mejorar la supervivencia global. 121,122

La vacunación con péptidos tumorales y las terapias con células T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T) han demostrado potencial terapéutico, aunque su eficacia sigue siendo limitada debido a la heterogeneidad tumoral, incluidos los clones resistentes, y a la inmunosupresión inducida por el tumor. 123

Además, se recomienda el análisis molecular para identificar mutaciones BRAFV600E o fusiones del gen NTRK, ya que los pacientes que presentan estas alteraciones podrían beneficiarse de la terapia dirigida. 124,125

Cuidados paliativos

Los cuidados paliativos precoces en pacientes con rGB mejoran la calidad de vida, controlan síntomas como el dolor y los déficits neurológicos, y optimizan el apoyo emocional y familiar, garantizando una atención integral y digna hasta el final de la vida. 126

La figura 6 ilustra un algoritmo de tratamiento propuesto para el glioblastoma recurrente (rGB), basado en evidencia revisada por pares, para guiar las decisiones de tratamiento utilizando factores clínicos y moleculares.

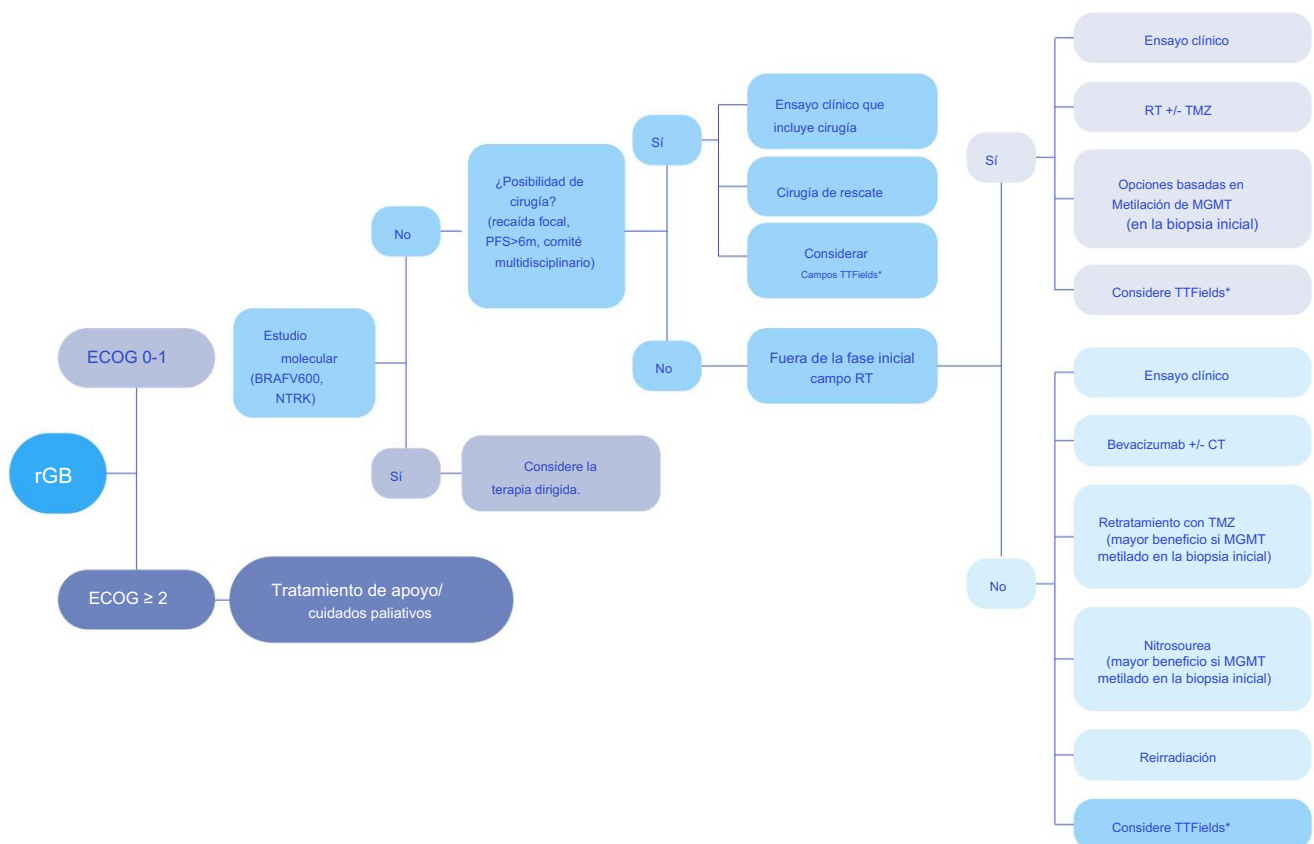


Figura 6. Propuesta de un algoritmo de tratamiento para el glioblastoma recurrente basado en evidencia revisada por pares.

*Considere continuar con TTFields junto con la terapia de segunda línea seleccionada después de la progresión con TMZ de primera línea más TTFields.
CT: quimioterapia; ECOG: Grupo Cooperativo Oncológico del Este; PFS: supervivencia libre de progresión; rGB: glioblastoma recurrente; RT: radioterapia; TMZ: temozolomida; TTFields: campos de tratamiento tumoral.

9. Tratamiento sintomático de la GB

(Autores de la sección: Roser Velasco y Alberto Garrido)

Las manifestaciones clínicas de los tumores cerebrales primarios están relacionadas con la localización del tumor y pueden incluir convulsiones, dolor de cabeza, déficits neurológicos focales, fatiga, edema y deterioro cognitivo. Estos síntomas neurológicos, que pueden progresar con el tiempo, deben abordarse para garantizar un manejo adecuado de los pacientes sintomáticos con GB.

9.1 Manejo de las crisis epilépticas en pacientes con GB

Las convulsiones son comunes en pacientes con GB, presentándose como síntoma inicial en el 25-50% de los casos y ocurriendo durante el curso de la enfermedad en el 20-30% de los pacientes.¹²⁷ La epilepsia en GB está relacionada con la epileptogénesis del tumor, las alteraciones peritumorales y el daño cerebral adyacente.¹²⁷ Las convulsiones son de naturaleza focal, aunque pueden generalizarse rápidamente.¹²⁷ Su presentación inicial se asocia con una mayor supervivencia,

¹²⁸⁻¹³⁰, mientras que su aparición tardía o recurrencia suele ser indicativa de rGB o progresión.

¹³¹

El manejo de las convulsiones frecuentemente requiere la administración de fármacos antiepilépticos (FAE) simultáneamente con otros tratamientos.¹²⁷ Sin embargo, no se recomienda el uso profiláctico de FAE, ¹³² excepto por el Periodo postoperatorio, durante el cual deben suspenderse 1-2 semanas después de la cirugía.¹³¹ Se ha demostrado que la cirugía, la quimioterapia y la radioterapia también pueden contribuir al control de las convulsiones. Además, la terapia con campos TTFs no se ha asociado con un mayor riesgo de convulsiones.³ Los corticosteroides pueden actuar como terapia coadyuvante y ayudar en el control de las convulsiones; sin embargo, debido a su interacción impredecible con los antiepilépticos inductores de enzimas, se requiere un control estricto de sus niveles plasmáticos.¹²⁷

Todo paciente con GB que haya experimentado una crisis epiléptica debe recibir tratamiento con antiepilépticos (FAE), priorizando la monoterapia con fármacos no inductores enzimáticos como el levetiracetam.¹³³ En casos de comorbilidad psiquiátrica o necesidad de terapia combinada, se consideran lacosamida, valproato, perampanel o brivaracetam (Tabla 11). Entre el 10 y el 40 % de los pacientes con GB pueden desarrollar epilepsia refractaria, que a menudo requiere el uso de más de un FAE para lograr un control adecuado de las crisis.¹²⁷

Tabla 11. Principales fármacos antiepilépticos, dosis y efectos adversos.

DEA	Ruta administrativa	Dosificación	Efectos adversos
Brivaracetam	IV O	Inicial: 50-100 mg/24 h Incremento de dosis: 100 o 150 mg, o sin incremento de dosis. Mantenimiento: 50-200 mg/24 h	Somnolencia, fatiga, mareos
Carbamazepina	O	Inicial: 200 mg/12 h Incremento de dosis: 200 mg semanales Mantenimiento: 600-1800 mg/24 h	Frecuentes: somnolencia, mareos, diplopía, hiponatremia Poco frecuente: erupción cutánea (Stevens-síndrome de Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), aplasia de médula ósea, hepatotoxicidad, reacciones de hipersensibilidad
Eslicarbazepina	O	Inicial: 400 mg/24 h Incremento de dosis: 400 mg, o sin incremento de dosis. Mantenimiento: 1200-1600 mg/24 h	Hiponatremia, erupción cutánea

DEA	Ruta administrativa	Dosificación	Efectos adversos
Fenitoína##	IV O	Inicial: 100 mg/8 h Incremento de dosis: 50-100 mg semanales Mantenimiento: 300-600 mg/24 h	Frecuentes: mareos, diplopía (visión doble), somnolencia, temblor Poco frecuente: erupción cutánea (Stevens-síndrome de Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), agranulocitosis, reacciones de hipersensibilidad (Síndrome DRESS)
Fenobarbital##	IV SOV O	Inicial: 100 mg/24 h Incremento de dosis: 100 mg semanales Mantenimiento: 100-300 mg/24 h	Frecuentes: sedación, somnolencia, osteoporosis Poco frecuente: erupción cutánea (Stevens-síndrome de Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), agranulocitosis, reacciones de hipersensibilidad
Lacosamida	IV O	Inicial: 50 mg/12 h Mantenimiento: 100-400 mg/24 h	Frecuentes: mareos, dolor de cabeza, visión borrosa, náuseas Poco frecuente: bloqueo AV
Lamotrigina	O	Dosis inicial: 25 mg/24 h (50% de la dosis si se combina con VPA) Aumento de dosis: 25-50 mg semanales (con VPA ½) Mantenimiento: 200-600 mg/24 h (reducir la dosis al 30-50% si se asocia con VPA)	Poco frecuente: erupción cutánea (Stevens-síndrome de Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), agranulocitosis, reacciones de hipersensibilidad
Levetiracetam	IV O	Inicial: 500 mg/24 h Incremento de la dosis: 500-1000 mg semanales Mantenimiento: 100-3000 mg/24 h	Somnolencia, astenia, irritabilidad, neuropsiquiátrico
Oxcarbazepina#	O	Inicial: 300 mg/24 h Incremento de dosis: 300-600 mg semanales Mantenimiento: 900-2400 mg/24 h	Frecuentes: mareos, dolor de cabeza, diplopía, náuseas, somnolencia, hiponatremia Poco frecuente: erupción cutánea (Stevens-síndrome de Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), agranulocitosis, reacciones de hipersensibilidad
Perampanel&	O	Dosis inicial: 2 mg/24 h Incremento de dosis: 2 mg cada 2-4 semanas Mantenimiento: 4-12 mg/24 h	Mareos, somnolencia, irritabilidad, agresividad
Ácido valproico (VPA)*	IV O	Inicial: 200 mg/8 h Incremento de dosis: 200-500 mg semanales Mantenimiento: 1000-3000 mg/24 h	Frecuentes: temblor, aumento de peso, alopecia, trombocitopenia Poco frecuentes: encefalopatía hiperamoniémica, pancreatitis aguda, hepatitis inmunoalérgica, agranulocitosis, teratogenicidad (también en varones)*
Zonisamida	O	Inicial: 25 mg/24 h Incremento de dosis: 100 mg semanales Mantenimiento: 300-600 mg/24 h	Frecuentes: fotosensibilidad, pérdida de peso, irritabilidad, fatiga, somnolencia, cambios de humor Poco frecuentes: nefrolitiasis, trastornos del lenguaje, ideación suicida.

&terapia añadida; ##inductor enzimático: potente; #inductor enzimático: moderado. *Las recomendaciones actuales aconsejan informar a los pacientes varones que actualmente reciben VPA sobre el riesgo potencial de trastornos del neurodesarrollo en sus hijos concebidos durante el tratamiento o hasta tres meses después de suspenderlo. 134 IV : intravenoso; IM: intramuscular; O: oral.

En la fase terminal de la gliomatosis congénita, se recomienda mantener el tratamiento con antiepilépticos debido al mayor riesgo de convulsiones, incluso en presencia de dificultades para tragar o alteración del nivel de conciencia. En estos casos, se pueden considerar formulaciones alternativas, como suspensiones orales, formulaciones intravenosas o administraciones rectales.^{127,135}

La interrupción de los FAE en pacientes con GB debe evaluarse con mucho cuidado y solo considerarse después de al menos 24 meses sin crisis epilépticas, sin evidencia de progresión tumoral o edema significativo, y en ausencia de factores de riesgo adicionales, como cirugía reciente o afectación cortical extensa.¹³¹ Se recomienda retirar los FAE gradualmente y bajo estrecha vigilancia, respetando siempre las decisiones del paciente. La recurrencia de las crisis epilépticas puede aumentar la morbilidad y la mortalidad al incrementar la presión intracraneal, el riesgo de caídas o la aparición de complicaciones como el estado epiléptico. También puede afectar negativamente la calidad de vida y limitar las actividades diarias, como conducir. En este sentido, debe señalarse que en casos con buen control de las crisis, el uso de FAE por sí solo no debería ser una contraindicación para conducir. Sin embargo, en pacientes con GB, deben considerarse otras posibles afecciones asociadas, como déficits neurológicos y deterioro cognitivo.

En casos de convulsiones prolongadas, se recomienda la administración inmediata de benzodiazepinas, preferiblemente diazepam intravenoso (10-20 mg) administrado a una velocidad de 2 mg/min. Para su uso fuera del ámbito hospitalario, también se encuentran disponibles formulaciones rectales de diazepam.¹³⁶

9.2 Manejo del edema cerebral en GB

El edema cerebral en la GB se produce debido a una acumulación de líquido en el parénquima cerebral, lo que conduce a una Aumento del volumen tisular y de la presión intracraneal. Estos eventos se asocian con cefalea, náuseas, vómitos, convulsiones, déficits neurológicos focales, disminución del nivel de conciencia, eventos isquémicos e incluso herniación cerebral y muerte.¹³⁷ Este edema tiene un origen vascular, causado por la alteración de la barrera hematoencefálica, relacionada con la producción del factor de crecimiento endotelial vascular y la vascularización anormal del tumor.¹³⁸

En función de la gravedad clínica del edema, se considerará un tratamiento urgente o no urgente.

Se recomienda el tratamiento urgente **en casos de** aumento de la presión intracraneal con deterioro del nivel de conciencia o signos de herniación.¹³⁹ En ausencia de opciones quirúrgicas inmediatas, se debe iniciar el tratamiento con esteroides en dosis altas, **por ejemplo, dexametasona 10–20 mg en bolo intravenoso, seguido de un régimen de mantenimiento de dexametasona 8–16 mg/día dividido en 2–4 dosis.**¹⁴⁰ También se puede utilizar solución salina hipertónica y diuréticos osmóticos como manitol al 20% (1 g/kg en bolo, seguido de 0,25 a 0,5 g/kg cada 3–5 h, en un régimen de reducción rápida).¹⁴¹

El tratamiento no urgente se basa en la administración de dexametasona. Su dosis inicial debe adaptarse a la gravedad de los síntomas, buscando siempre la dosis mínima eficaz.¹⁴⁰ Debe iniciarse con un mínimo de 4 mg y un máximo de 16 mg diarios, divididos en una o dos dosis, evitando la administración nocturna.¹⁴² El máximo beneficio se alcanza entre las 24 y 72 horas después del inicio del tratamiento.¹⁴³

y tras alcanzarla, debe realizarse una reducción progresiva de la dosis (disminución gradual). Aunque no existe un régimen fijo establecido, se considera que la disminución gradual debe llevarse a cabo durante 2 a 4 semanas, o durante períodos más prolongados en pacientes sintomáticos.¹⁴⁴ Siempre debe realizarse un seguimiento estricto, adaptando la velocidad de disminución gradual según la aparición o evolución de los síntomas.

El uso prolongado de dexametasona y otros corticosteroides puede provocar múltiples efectos adversos, como el síndrome de Cushing, alteración de la glucosa en ayunas, debilidad muscular, mayor riesgo de infecciones, úlceras gástricas y hemorragias gastrointestinales, cambios en la piel y trastornos hematológicos y psiquiátricos.¹⁴⁵

Es fundamental establecer medidas preventivas contra los efectos adversos más comunes. Además, estos efectos adversos deben ser monitorizados sistemáticamente, ya que constituyen una causa importante de morbilidad y tienen un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes. Por ejemplo, el uso de la bomba de protones.

Se deben considerar los inhibidores en pacientes ancianos o aquellos que reciben medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) concomitantemente con corticosteroides,¹⁴⁶ así como el control regular de los niveles de glucosa en sangre.

En pacientes que reciben prednisona ≥ 20 mg/día (o equivalente) durante ≥ 4 semanas, se recomienda la profilaxis contra *Pneumocystis jirovecii* con trimetoprima 160 mg/sulfametoxazol 800 mg (formulación fuerte), tres veces por semana,¹⁴⁷ preferiblemente en días alternos.

9.3 Rehabilitación y apoyo para pacientes con GB

Además de todo lo anterior, la rehabilitación en pacientes con GB contribuye a mejorar el pronóstico funcional y la calidad de vida. ¹⁴⁸ Debe abordar tanto los déficits motores (con terapia de fuerza y conciencia corporal) como los déficits cognitivos (con ejercicios de atención y memoria), con el objetivo de lograr una mayor independencia en las actividades diarias.¹⁴⁹

La terapia ocupacional y el apoyo de un equipo multidisciplinario, que incluya psicólogos y trabajadores sociales, son esenciales. Además, es fundamental atender las necesidades emocionales del paciente y brindar un apoyo adecuado a los cuidadores. En este sentido, es importante evaluar activamente las necesidades psicológicas y de apoyo de los cuidadores,^{¹⁵⁰} que a menudo se subestiman, dado que el entorno familiar y social desempeña un papel fundamental en el proceso de tratamiento del paciente.

10. Otros gliomas de alto grado

(Autores de la sección: Eva Corrales y Jairo Legaspi)

Los gliomas de alto grado representan un importante desafío terapéutico debido a su agresividad, mal pronóstico y heterogeneidad biológica. Como se mencionó anteriormente, la clasificación actual de la OMS categoriza los gliomas según el estado de mutación de IDH, el grado histológico y el perfil molecular.^{6,151}

10.1 Oligodendrogliomas y astrocitomas

Los gliomas no GB de alto grado presentan mutaciones en IDH y se clasifican generalmente en dos entidades o “tipos” principales: oligodendrogliomas y astrocitomas. Los clasificados como de alto grado corresponden a G3 y G4:¹⁵¹

- Astrocitoma con mutación IDH, G2 •
- Astrocitoma con mutación IDH, G3
- Astrocitoma con mutación IDH, G4
- Oligodendroglioma con mutación IDH y codeleción 1p/19q, G2.
- Oligodendroglioma con mutación IDH y codeleción 1p/19q, G3.

Los oligodendrogliomas se definen por la presencia de mutación IDH y codeleción 1p/19q, mientras que la ausencia de esta codeleción apoya el diagnóstico de astrocitoma.¹⁵² Estos tumores frecuentemente presentan mutaciones TERTp; sin embargo, a diferencia de GB, estas alteraciones no parecen afectar el pronóstico.^{6,151} En los astrocitomas, las alteraciones en p53 (mutación o $>10\%$ de positividad nuclear por IHC, mutuamente excluyentes con la codeleción 1p/19q) y en ATRX (mutación o pérdida nuclear por IHC) se consideran diagnósticas.

¹⁵² Sin embargo,

Los oligodendrogliomas recurrentes pueden adquirir mutaciones en el gen TP53 tras el tratamiento con radioterapia y TMZ.¹⁵²

En los astrocitomas, la evaluación del estado del gen CDKN2A/B es esencial, ya que la delección homocigótica clasifica directamente el tumor como G4, independientemente de sus características micromorfológicas, debido al peor pronóstico asociado.¹⁵²

10.2 Otros astrocitomas de alto grado

Además, existen otros astrocitomas de alto grado menos frecuentes, que se describen brevemente a continuación:¹⁵²

astrocitoma infratentorial

Estos tumores son raros y están poco descritos en la literatura. Se localizan en el tronco encefálico o el cerebelo y presentan un perfil de mutación IDH no canónico. El perfil de metilación del ADN indica que son epigenéticamente diferentes de los que se localizan a nivel supratentorial. El pronóstico de los astrocitomas infratentoriales es intermedio entre el del glioma difuso de la línea media con alteración H3 K27 y el de los astrocitomas supratentoriales de alto grado con mutación IDH.^{152,153}

Astrocitoma primario con mutación IDH y deficiencia en la reparación de errores de emparejamiento (PMMRDIA)

Esta entidad se asocia con inestabilidad de microsatélites debido a una alteración en la reparación de errores de emparejamiento de la línea germinal. Su pronóstico es similar al del GB, con un menor nivel de metilación de MGMTp.^{152,154}

Oligosarcoma

Se trata de una entidad poco frecuente con características tanto de oligodendroglioma (mutación IDH y codeleción 1p/19q) como de sarcoma, pero con un perfil de metilación del ADN distinto. Suele aparecer como un tumor secundario tras una recidiva y tiende a ser agresivo.¹⁵² Recientemente, se ha propuesto como una entidad distinta, pero más

Se necesitan estudios para confirmar su clasificación.¹⁵⁵

Astrocitomas pediátricos (niños y adultos jóvenes)¹⁵⁶

Glioma difuso de la línea media con alteración H3 K27

Se trata de un **tumor** raro pero altamente agresivo que afecta a estructuras de la línea media como el tronco encefálico (principalmente la región pontina), el tálamo y la médula espinal. Es más frecuente en la población pediátrica y en adultos jóvenes. Su nombre deriva de una alteración característica en la histona 3 (generalmente H3K27M, aunque también existen otras variantes como H3F3A y HIST1H3B), que provoca hipometilación y represión de genes supresores de tumores.¹⁵⁷ Se asocia frecuentemente con mutaciones en ACVR1, TP53 y alteraciones en el complejo PRC2. Específicamente, la mutación H3 inhibe el complejo supresor PRC2 mediante su interacción con la proteína EZH2 (Enhancer of Zeste Homolog 2).¹⁵⁸ Estudios recientes sugieren la existencia de posibles subtipos dentro de esta entidad, con un papel cada vez más importante para el perfil de metilación del ADN. ¹⁵⁷

Glioma difuso con mutación H3G34

Estos tumores, localizados en los hemisferios cerebrales, presentan la **mutación** H3G34 y suelen mostrar alteraciones en TP53 y ATRX. El pronóstico es desfavorable. El tratamiento generalmente incluye cirugía, radioterapia y agentes alquilantes.¹⁵⁹

Glioma difuso de alto grado, H3-wt e IDH-wt

Estos tumores presentan con frecuencia alteraciones en los genes PDGFRA, EGFR y TERT, así como **amplificación** de MYCN. Su pronóstico es igualmente desfavorable y el tratamiento es similar al de los gliomas difusos con mutación H3G34.¹⁵⁹

Glioma hemisférico de tipo infantil

Este tumor se caracteriza por anomalías en NTRK, ROS, ALK y MET. Presenta un mejor pronóstico que los gliomas mencionados anteriormente debido a la posibilidad de utilizar terapias dirigidas.

159

10.3 Manejo terapéutico de los tumores más relevantes

Las características diagnósticas, moleculares y terapéuticas de los gliomas de alto grado más relevantes son: resumido en la [Tabla 12](#).

Tabla 12. Resumen de las características diagnósticas, moleculares y terapéuticas de los gliomas de alto grado más relevantes (distintos del GB).

Características	Astrocitoma (OMS 2021)	Oligodendroglioma	Glioma difuso de la línea media con alteración H3-K27
Grado de la OMS	III-IV	III	IV
IDH	Mutado	Mutado	Tipo salvaje
codeleción 1p/19q	No está presente	Presente	No está presente
Mutaciones asociadas	Pérdida de ATRX (90%), mutación de p53 (90%), delección homocigótica de CDKN2A/B*	TERT (90%), CIC, NOTCH1, FUBP1, CDKN2A/B	H3-K27M, TP53, ACVR1
Tratamiento	Radioterapia postoperatoria (± concurrente) TMZ + versión extendida TMZ**	Radioterapia postoperatoria + PCV (extendido) TMZ** como alternativa	Radioterapia postoperatoria ± quimioterapia (TMZ / ensayo clínico)
Supervivencia	2–8 años	10–15 años	12–18 meses

*La presencia de una delección homocigótica de CDKN2A/B clasifica específicamente esta entidad como G4. **Temozolomida durante 12 ciclos, ensayo CATNON.160 CT: quimioterapia; IDH: isocitrato deshidrogenasa; OS: supervivencia global; PCV: procarbazona, lomustina (CCNU) y vincristina; TMZ: temozolomida.

Astrocitoma de grado 3 con mutación IDH

El tratamiento del astrocitoma grado 3 con mutación IDH incluye la resección quirúrgica máxima, cuando sea posible, seguida de radioterapia (59,4-60,0 Gy en fracciones de 1,8-2,0 Gy), combinada con TMZ concomitante (75 mg/m²) y posterior TMZ adyuvante extendido hasta 12 ciclos, según los resultados del ensayo CATNON.160 Sin embargo, un subanálisis no mostró ningún efecto beneficioso de la adición de quimiorradioterapia concomitante, lo que sugiere que podría omitirse durante el curso de la radioterapia.¹⁶¹

Actualmente, se están llevando a cabo estudios que evalúan el uso de inhibidores de IDH (**vorasidenib** e **ivosidenib**) debido a sus **prometedores resultados en tumores de bajo grado**.^{162,163}

La mediana de supervivencia global para el astrocitoma con mutación IDH es de alrededor de 5 a 7 años.^{164,165}

Oligodendroglioma de grado 3 con mutación IDH y codeleción 1p/19q.

Los estudios fundamentales RTOG 9402¹⁶⁶ y EORTC 26951¹⁶⁷ compararon la adición de quimioterapia con procarbazona, lomustina y vincristina (PCV) a la radioterapia en oligodendrogliomas de grado 3. Concluyeron que la cirugía seguida de radioterapia (59,4 Gy en 33 fracciones, 1,8 Gy por fracción)¹⁶⁸ y quimioterapia posterior con PCV (4 a 6 ciclos) produjo un beneficio significativo en los pacientes ([Tabla 13](#)).

El uso de TMZ también se acepta debido a su menor toxicidad, aunque PCV es la quimioterapia de elección en pacientes que toleran este régimen.^{35,169} Los resultados del estudio CODEL demostrarán si la radioterapia

La combinación de PCV es más eficaz que la radioterapia más TMZ en pacientes con tumores oligodendrogiales con codeleción 1p/19q de diagnóstico reciente.¹⁷⁰

Estos tumores tienen una mejor supervivencia global, con una mediana de 10 a 15 años.^{171,172}

Tabla 13. Régimen de quimioterapia PCV para oligodendroglioma de grado 3 con mutación IDH y codeleción 1p/19q.

Droga	Estándar dosis*	Ruta de administración	Días de administración	Observaciones	
				Frecuencia del ciclo	
Lomustina	110 mg/m ² (dosis únicas)	Oral	Día 1	Cada 6 semanas	-Hepatotoxicidad -Neurotoxicidad *estómago vacío
Procarbazina	60 mg/m ² /día	Oral	Días 8 a 21	Cada 6 semanas	-Hematológico -Gastrointestinal
Vincristina	1,4 mg/m ² (máx. 2 mg)	Intravenoso	Días 8 y 29	Cada 6 semanas	-Acumulativo neurotoxicidad

*Se recomienda ajustar la dosis en pacientes mayores de 70 años o con comorbilidades.

Glioma difuso de la línea media con alteración H3 K27

No existe suficiente evidencia científica sobre estos tumores; por lo tanto, se recomienda incluir a los pacientes en un ensayo clínico siempre que sea posible. La localización del tumor en el tálamo puede conllevar una evolución más prolongada de la enfermedad en comparación con los gliomas pontinos, con una supervivencia global media de 12 a 18 meses. ^{173,174}

Debido a su ubicación en regiones cerebrales críticas y a su naturaleza difusa, la resección quirúrgica suele ser muy limitada. En consecuencia, se recomienda la radioterapia como tratamiento primario (54-60 Gy en 27-30 fracciones).^{173,175} Estas dosis varían según la localización y los órganos adyacentes en riesgo. La radioterapia con fraccionamiento acelerado puede considerarse en pacientes seleccionados sin comprometer el control de la enfermedad ni la supervivencia. Además, el uso de tratamientos sistémicos concomitantes o adyuvantes debe evaluarse individualmente, ya que aún no se ha definido un régimen estándar.¹⁷³

Actualmente, se están llevando a cabo ensayos clínicos de fase II y III que exploran el uso de inhibidores de EZH2, la terapia con ONC201 (un antagonista del receptor dopaminérgico DRD2 y agonistas de la proteasa caseinolítica mitocondrial P [ClpP]), el uso de vacunas y las terapias CAR-T. ^{173,175,176} La evidencia clínica preliminar sugiere que ONC201 podría ofrecer un beneficio terapéutico en pacientes con gliomas difusos de la línea media con mutación H3K27M, mostrando respuestas duraderas y perfiles de toxicidad manejables.¹⁷⁷

Bibliografía

1. Miller KD, Ostrom QT, Kruchko C, Patil N, Tihan T, Cioffi G, et al. Cerebro y otros sistemas nerviosos centrales. Estadísticas de tumores, 2021. CA Cancer J Clin. 2021;71(5):381-406.
2. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, et al. Radioterapia más temozolomida concomitante y adyuvante para el glioblastoma. N Engl J Med. 2005;352(10):987-96.
3. Stupp R, Taillibert S, Kanner A, Read W, Steinberg D, Lhermitte B, et al. Efecto de los campos de tratamiento tumoral más temozolomida de mantenimiento frente a la temozolomida de mantenimiento sola sobre la supervivencia en pacientes con Glioblastoma: un ensayo clínico aleatorizado. Jama. 2017;318(23):2306-16.
4. McKinnon C, Nandhabalan M, Murray SA, Plaha P. Glioblastoma: presentación clínica, diagnóstico y gestión. BMJ. 2021;374:n1560.
5. Comité Editorial de la Clasificación de Tumores de la OMS. Clasificación de Tumores del Sistema Nervioso Central de la Organización Mundial de la Salud. 5.ª ed. Lyon: Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer; 2021. [Disponible en: <https://publications.iarc.fr/601>].
6. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. Clasificación de la OMS de 2021 de los tumores del sistema nervioso central: un resumen. Neuro Oncol. 2021;23(8):1231-51.
7. Lee D, Riestenberg RA, Haskell-Mendoza A, Bloch O. Glioma astrocítico difuso, IDH de tipo salvaje, con características moleculares de glioblastoma, grado IV de la OMS: Serie de casos y revisión de una sola institución. J Neurooncol. 2021;152(1):89-98.
8. Weller M, van den Bent M, Preusser M, Le Rhun E, Tonn JC, Minniti G, et al. Guías de la EANO sobre el diagnóstico y tratamiento de los gliomas difusos en la edad adulta. Nat Rev Clin Oncol. 2021;18(3):170-86.
9. Trejo-Lopez JA, Praska CE, Zepeda Mendoza C, Kollmeyer TM, Raghunathan A, Giannini C, et al. **Evaluación de la mutación H3 G34 para gliomas difusos en adultos: ¿cuándo sería la prueba más útil para el diagnóstico?** J Neuropathol Exp Neurol. 2022;82(1):93-5.
10. Wesseling P, Capper D, Reifenberger G, Sarkar C, Hawkins C, Perry A, et al. Actualización 11 de cIMPACT-NOW: Propuesta de adaptación de los criterios diagnósticos para gliomas difusos de alto grado con genotipos IDH y H3 de tipo salvaje y para tumores ependimarios de la fosa posterior. Brain Pathol. 2025:e70035.
11. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, Hamou MF, de Tribolet N, Weller M, et al. Silenciamiento del gen MGMT y Beneficio de la temozolomida en el glioblastoma. N Engl J Med. 2005;352(10):997-1003.
12. Guo X, Gu L, Li Y, Zheng Z, Chen W, Wang Y, et al. Glioblastoma histológico y molecular, IDH de tipo salvaje: un panorama del mundo real utilizando la clasificación de la OMS de 2021 de tumores del sistema nervioso central. Front Oncol. 2023;13:1200815.
13. Capper D, Reifenberger G, French PJ, Schweizer L, Weller M, Touat M, et al. Guía de la EANO sobre pruebas moleculares racionales de gliomas, tumores glioneuronales y neuronales en adultos para la selección de terapia dirigida. Neuro Oncol. 2023;25(5):813-26.
14. Martucci M, Russo R, Giordano C, Schiavelli C, D'Apolito G, Tuzza L, et al. **Imágenes** de resonancia magnética avanzadas en la evaluación del glioblastoma tratado: un ensayo ilustrado. Cancers (Basel). 2023;15(15).
15. Gonçalves FG, Chawla S, Mohan S. Técnicas emergentes de resonancia magnética para redefinir la respuesta al tratamiento en Pacientes con glioblastoma. J Magn Reson Imaging. 2020;52(4):978-97.
16. Park MJ, Kim HS, Jahng GH, Ryu CW, Park SM, Kim SY. Evaluación semicuantitativa de señales de susceptibilidad intratumoral mediante imágenes ponderadas por susceptibilidad de alta resolución y alto campo sin contraste en pacientes con gliomas: comparación con imágenes de perfusión por resonancia magnética. AJNR Am J Neuroradiol. 2009;30(7):1402-8.
17. Pons-Escoda A, Majos C, Smits M, Oleaga L. Diagnóstico prequirúrgico de gliomas difusos en adultos: perspectivas prácticas posteriores a las directrices de la OMS de 2021 desde la perspectiva de los radiólogos en unidades de neurooncología. Radiologia (Ed. en inglés). 2024;66(3):260-77.
18. Henssen D, Meijer F, Verburg FA, Smits M. Desafíos y oportunidades para la neuroimagen avanzada del glioblastoma. Br J Radiol. 2023;96(1141):20211232.
19. Law I, Albert NL, Arbizu J, Boellaard R, Drzezga A, Galldiks N, et al. **Guías** de práctica conjuntas EANM/EANO/RANO /estándares de procedimiento SNMMI para la obtención de imágenes de gliomas mediante PET con aminoácidos radiomarcados y [(18)F]FDG: versión 1.0. Eur J Nucl Med Mol Imágenes. 2019;46(3):540-57.

20. Galldiks N, Kocher M, Langen KJ. Pseudoprogresión después de la terapia del glioma: una actualización. *Expert Rev. Neurother.* 2017;17(11):1109-15.
21. Galldiks N, Lohmann P, Friedrich M, Werner JM, Stetter I, Wollring MM, et al. Imágenes PET de gliomas: ¿Status quo y quo vadis? *Neuro Oncol.* 2024;26(Suplemento_9):S185-s98.
22. Dono A, Wang E, López-Rivera V, Ramesh AV, Tandon N, Ballester LY, et al. Características moleculares y características clínicas del glioblastoma multifocal. *J Neurooncol.* 2020;148(2):389-97.
23. Pope WB, Sayre J, Perlina A, Villablanca JP, Mischel PS, Cloughesy TF. Correlatos de la resonancia magnética con la supervivencia en pacientes con gliomas de alto grado. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2005;26(10):2466-74.
24. Mesny E, Barritault M, Izquierdo C, Poncet D, d'Hombres A, Guyotat J, et al. Infiltración giriforme como biomarcador de imagen para glioblastomas moleculares. *J Neurooncol.* 2022;157(3):511-21.
25. Bernstock JD, Gary SE, Klinger N, Valdes PA, Ibn Essayed W, Olsen HE, et al. Enfoques clínicos estándar y modalidades emergentes para la obtención de imágenes de glioblastoma. *Neurooncol Adv.* 2022;4(1):vdac080.
26. Pasquini L, Peck KK, Jenabi M, Holodny A. Resonancia magnética funcional en neurooncología: estado actual y direcciones futuras. *Radiology.* 2023;308(3).
27. Bonosi L, Marrone S, Benigno UE, Buscemi F, Musso S, Porzio M, et al. Resección máxima segura en cirugía de glioblastoma: una revisión sistemática de técnicas avanzadas guiadas por imágenes intraoperatorias. *Ciencia del Cerebro.* 2023;13(2).
28. Ramakrishnan D, von Reppert M, Krycia M, Sala M, Mueller S, Aneja S, et al. Evolución e implementación de criterios de respuesta radiográfica en neurooncología. *Neurooncol Adv.* 2023;5(1):vdad118.
29. Wen PY, van den Bent M, Youssef G, Cloughesy TF, Ellingson BM, Weller M, et al. RANO 2.0: Actualización de los criterios de evaluación de respuesta en neurooncología para gliomas de alto y bajo grado en adultos. *J Clin Oncol.* 2023;41(33):5187-99.
30. Parillo M, Quattrocchi CC. Sistema de informes y datos de tumores cerebrales (BT-RADS) para la vigilancia de Gliomas difusos de tipo adulto después de la cirugía. *Cirugías.* 2024;5(3):764-73.
31. Booth TC, Luis A, Brazil L, Thompson G, Daniel RA, Shuaib H, et al. Imágenes postoperatorias de glioblastoma en neurooncología: práctica actual en el Reino Unido (estudio GIN CUP). *Eur Radiol.* 2021;31(5):2933-43.
32. Rykkje AM, Larsen VA, Skjøth-Rasmussen J, Nielsen MB, Carlsen JF, Hansen AE. Momento de la resonancia magnética posoperatoria temprana tras la cirugía primaria de glioblastoma: un estudio retrospectivo de realces de contraste en 311 pacientes. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(4).
33. Mrowczynski OD, Zammar S, Bourcier AJ, Langan ST, Liao J, Specht CS, et al. Utilidad de la resonancia magnética postoperatoria temprana tras la resección de glioblastoma: implicaciones en la supervivencia del paciente. *World Neurosurg.* 2018;120:e1171-e4.
34. Majos C, Cos M, Castaner S, Pons A, Gil M, Fernandez-Coello A, et al. Imágenes de RM preradioterapia: un estudio piloto prospectivo sobre la utilidad de realizar un examen de RM poco antes de la radioterapia en pacientes con glioblastoma. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2016;37(12):2224-30.
35. Horbinski C, Nabors LB, Portnow J, Baehring J, Bhatia A, Bloch O, et al. NCCN Guidelines® Insights: Cánceres del sistema nervioso central, versión 2.2022. *J Natl Compr Canc Netw.* 2023;21(1):12-20.
36. Pineda Ibarra C, Oleaga Zufiría L, Valduvico Ruiz I, Pineda Losada E, Pujol Farré T, González Ortiz SA. RANO-2.0: actualización en la valoración de la respuesta tumoral en gliomas. *Radiología.* 2024.
37. Albert NL, Galldiks N, Ellingson BM, van den Bent MJ, Chang SM, Cicone F, et al. **Criterios de evaluación** de respuesta basados en PET para gliomas difusos (PET RANO 1.0): informe del grupo RANO. *Lancet Oncol.* 2024;25(1):e29-e41.
38. Balaña C, Capellades J, Pineda E, Estival A, Puig J, Domenech S, et al. Pseudoprogresión como evento adverso del tratamiento del glioblastoma. *Medicina del cáncer.* 2017;6(12):2858-66.
39. van den Elshout R, Scheenen TWJ, Driessen CML, Smeenk RJ, Meijer FJA, Henssen D. Las imágenes de difusión podrían ayudar a diferenciar entre la progresión del glioma y las anomalías relacionadas con el tratamiento: un metanálisis. *Imágenes de conocimientos.* 2022;13(1):158.
40. Iv M, Bisdas S. Neuroimagen en la era de la clasificación en evolución de la OMS de los tumores cerebrales, desde la Serie especial de AJR sobre la estadificación del cáncer. *AJR Am J Roentgenol.* 2021;217(1):3-15.

41. Hilario A, Salvador E, Cárdenas A, Romero J, Lechuga C, Chen Z, et al. Valores bajos de rCBV en glioblastoma Progresión tumoral bajo quimiorradioterapia. *Neurorradiología*. 2024;66(3):317-23.
42. Strauss SB, Meng A, Ebani EJ, Chiang GC. Imágenes de glioblastoma después del tratamiento: progresión, pseudoprogresión, pseudorespuesta, necrosis por radiación. *Radiol Clin North Am*. 2019;57(6):1199-216.
43. Youngblood MW, Stupp R, Sonabend AM. Papel de la resección en el tratamiento del glioblastoma. *Neurosurg Clin N Am*. 2021;32(1):9-22.
44. Bjorland LS, Mahesparan R, Fluge Ø, Gilje B, Dæhli Kurz K, Farbu E. Impacto de la extensión de la resección en el resultado del glioblastoma utilizando el sistema de clasificación de grupos de resección RANO: un estudio de cohorte retrospectivo basado en la población. *Neurooncol Adv*. 2023;5(1):vddad126.
45. Tejada Solís S, Plans Ahicart G, Iglesias Lozano I, de Quintana Schmidt C, Fernández Coello A, Hostalot Panisello C, et al. Guías de tratamiento del glioblastoma: Consenso de la Sección de Tumores de la Sociedad Española de Neurocirugía. *Neurocirugía (Astur: Ed. Inglesa)*. 2020;31(6):289-98.
46. Okoro EU, Smolanka A, Smolanka V, Devinyak O, Havryliv T, Smolanka V. Biopsia de lesiones cerebrales intrínsecas: comparación de técnicas estereotácticas guiadas por tomografía computarizada y técnicas guiadas por ultrasonido en tiempo real. *J Neurosurg*. 2023;140(3):900-5.
47. Molinaro AM, Hervey-Jumper S, Morshed RA, Young J, Han SJ, Chunduru P, et al. Asociación de la extensión máxima de resección de tumores con y sin contraste con la supervivencia dentro del Subgrupos moleculares de pacientes con glioblastoma de diagnóstico reciente. *JAMA Oncol*. 2020;6(4):495-503.
48. Wykes V, Zisakis A, Irimia M, Ughratdar I, Sawlani V, Watts C. Importancia y evidencia de la extensión de la resección en el glioblastoma. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*. 2021;82(1):75-86.
49. Karschnia P, Young JS, Dono A, Häni L, Sciortino T, Bruno F, et al. Validación pronóstica de un nuevo sistema de clasificación para la extensión de la resección en glioblastoma: Informe del grupo de resección RANO. *Neuro Oncol*. 2023;25(5):940-54.
50. Sagberg LM, Solheim O, Jakola AS. Calidad de supervivencia durante el primer año con glioblastoma: un estudio longitudinal. Estudio de la calidad de vida reportada por el paciente. *J Neurosurg*. 2016;124(4):989-97.
51. Wach J, Vychopen M, Kühnapfel A, Seidel C, Güresir E. Revisión sistemática y metaanálisis de la resección supramarginal frente a la resección total macroscópica en el glioblastoma: ¿Podemos mejorar el tiempo de supervivencia libre de progresión y preservar la seguridad postoperatoria? *Cancers (Basel)*. 2023;15(6).
52. Zanutto A, Glover RN, Zanutto T, Boele FW. Rehabilitación en personas que viven con glioblastoma: una narrativa. Revisión de la literatura. *Cánceres (Basilea)*. 2024;16(9).
53. Karschnia P, Young JS, Youssef GC, Dono A, Häni L, Sciortino T, et al. Desarrollo y validación de un modelo de riesgo clínico para el resultado postoperatorio en glioblastoma de diagnóstico reciente: Informe del grupo de resección RANO. *Neuro Oncol*. 2025;27(4):1046-60.
54. Noh T, Mustroph M, Golby AJ. Imágenes intraoperatorias para la cirugía de gliomas de alto grado. *Neurosurg Clin N Am*. 2021;32(1):47-54.
55. Patel V, Chavda V. Cirugía intraoperatoria de glioblastoma: desafíos actuales y ensayos clínicos: una actualización. *Patología del cáncer Ther*. 2024;2(4):256-67.
56. Lara-Velázquez M, Al-Kharboosh R, Jeanneret S, Vázquez-Ramos C, Mahato D, Tavanaiepour D, et al. Avances en la cirugía de tumores cerebrales para el glioblastoma en adultos. *Brain Sci*. 2017;7(12).
57. Sipos D, Raposa BL, Freihart O, Simon M, Mekis N, Cornacchione P, et al. Glioblastoma: Presentación clínica, manejo multidisciplinario y resultados a largo plazo. *Cancers (Basel)*. 2025;17(1).
58. Khalafallah AM, Jimenez AE, Romo CG, Kamson DO, Kleinberg L, Weingart J, et al. Cuantificación de la utilidad de un comité multidisciplinario de tumores neurooncológicos. *J Neurosurg*. 2021;135(1):87-92.
59. Rogers JL, Wall T, Acquaye-Mallory AA, Boris L, Kim Y, Aldape K, et al. Junta virtual multiinstitucional de tumores : **una estrategia para el diagnóstico y manejo personalizados de tumores raros del SNC**. *J Neurooncol*. 2024;167(2):349-59.
60. Snyder J, Schultz L, Walbert T. El papel de las conferencias de juntas de tumores en neurooncología: una encuesta nacional a proveedores. *J Neurooncol*. 2017;133(1):1-7.
61. Robin AM, Walbert T, Mikkelsen T, Kalkanis SN, Rock J, Lee I, et al. A través de los ojos del paciente: el valor de un centro integral de tumores cerebrales. *J Neurooncol*. 2014;119(3):465-72.

62. Young JS, Al-Adli N, Scotford K, Cha S, Berger MS. Pseudoprogresión versus progresión verdadera en Glioblastoma: lo que los neurocirujanos deben saber. *J Neurosurg.* 2023;139(3):748-59.
63. Pasqualetti F, Barberis A, Zanotti S, Montemurro N, De Salvo GL, Soffietti R, et al. El impacto del sesgo de supervivencia en la investigación del glioblastoma. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2023;188:104065.
64. Scott JG, Bauchet L, Fraum TJ, Nayak L, Cooper AR, Chao ST, et al. Análisis de partición recursiva de factores pronósticos para pacientes con glioblastoma de 70 años o más. *Cancer.* 2012;118(22):5595-600.
65. Weller M, Platten M, Roth P, Wick W. Neurooncología geriátrica: de la mitología a la biología. *Curr Opin Neurol.* 2011;24(6):599-604.
66. Smith JS, Tachibana I, Passe SM, Huntley BK, Borell TJ, Iturria N, et al. Mutación de PTEN, amplificación de EGFR y resultados en pacientes con astrocitoma anaplásico y glioblastoma multiforme. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93(16):1246-56.
67. Chahal M, Thiessen B, Mariano C. Tratamiento de pacientes adultos mayores con glioblastoma: avanzando hacia la inclusión de una evaluación geriátrica integral para orientar el manejo. *Curr Oncol.* 2022;29(1):360-76.
68. Gerritsen JKW, Broekman MLD, De Vleeschouwer S, Schucht P, Jungk C, Krieg SM, et al. **Toma** de decisiones y selección de modalidad quirúrgica en pacientes con glioblastoma: una encuesta multicéntrica internacional. *J Neurooncol.* 2022;156(3):465-82.
69. Horowitz MA, Ghadiyaram A, Mehkri Y, Chakravarti S, Liu J, Fox K, et al. Resección quirúrgica de glioblastoma en ancianos: análisis de los resultados de supervivencia mediante la base de datos de vigilancia, epidemiología y resultados finales. *Clin Neurol Neurosurg.* 2024;245:108469.
70. Mansouri A, Hachem LD, Mansouri S, Nassiri F, Laperriere NJ, Xia D, et al. Prueba del estado de metilación del promotor MGMT **para guiar la terapia del glioblastoma: refinando el enfoque basado en la evidencia emergente** y los desafíos actuales. *Neuro Oncol.* 2019;21(2):167-78.
71. Li D, de Glas NA, Hurria A. Cáncer y envejecimiento: principios generales, biología y evaluación geriátrica. *Clin Geriatr Med.* 2016;32(1):1-15.
72. Cohen-Inbar O. Manejo de tumores cerebrales geriátricos, parte II: Glioblastoma multiforme. *J Clin Neurosci.* 2019;67:1-4.
73. Lütgendorf-Caucig C, Freyschlag C, Masel EK, Marosi C. Orientación de las opciones de tratamiento para pacientes ancianos con glioblastoma mediante una evaluación geriátrica integral. *Curr Oncol Rep.* 2020;22(9):93.
74. de Melo SM, Marta GN, Yan M, Cruz C, Moraes FY, Riera R. Manejo de pacientes ancianos con glioblastoma: estado actual con énfasis en la radioterapia postoperatoria. *Ann Palliat Med.* 2020;9(5):3553-61.
75. Jiang C, Mogilevsky C, Belal Z, Kurtz G, Alonso-Basanta M. Hipofraccionamiento en glioblastoma: una visión general de los usos paliativos, definitivos y exploratorios. *Cancers (Basel).* 2023;15(23).
76. Kim N, Shin H, Lim DH, Nam DH, Lee JI, Seol HJ, et al. Resultados del tratamiento tras radioterapia hipofraccionada moderadamente escalada de dosis para pacientes frágiles con glioma de alto grado. *Cancers (Basel).* 2023;16(1).
77. Wick W, Platten M, Meisner C, Felsberg J, Tatabai G, Simon M, et al. Quimioterapia con temozolomida sola versus radioterapia sola para el astrocitoma maligno en ancianos: el ensayo aleatorizado de fase 3 NOA-08. *Lancet Oncol.* 2012;13(7):707-15.
78. Malmström A, Grønberg BH, Marosi C, Stupp R, Frappaz D, Schultz H, et al. Temozolomida frente a radioterapia estándar de 6 semanas frente a radioterapia hipofraccionada en pacientes mayores de 60 años con glioblastoma: el ensayo nórdico aleatorizado de fase 3. *Lancet Oncol.* 2012;13(9):916-26.
79. Perry JR, Laperriere N, O'Callaghan CJ, Brandes AA, Menten J, Phillips C, et al. Radioterapia de corta duración más temozolomida en pacientes ancianos con glioblastoma. *N Engl J Med.* 2017;376(11):1027-37.
80. Ram Z, Kim CY, Hottinger AF, Idhah A, Nicholas G, Zhu JJ. Eficacia y seguridad de los campos de tratamiento tumoral (TTFields) en pacientes ancianos con glioblastoma de diagnóstico reciente: análisis de subgrupos del ensayo clínico de fase 3 EF-14. *Front Oncol.* 2021;11:671972.
81. Ironside SA, Sahgal A, Detsky J, Das S, Perry JR. Actualización sobre el manejo de pacientes ancianos con Glioblastoma: una revisión narrativa. *Ann Palliat Med.* 2021;10(1):899-908.
82. Lukas RV, Wainwright DA, Ladomersky E, Sachdev S, Sonabend AM, Stupp R. Glioblastoma de diagnóstico reciente: una revisión sobre el manejo clínico. *Oncology (Williston Park).* 2019;33(3):91-100.

83. Bilicki D, Zbrożek M, Fudalej M, Deptała A, Badowska-Kozakiewicz A. Glioblastoma: conocimiento actual y perspectivas futuras. *OncoRevisión*. 2022;12.
84. Wee CW. Radioterapia para glioblastoma de diagnóstico reciente en ancianos: ¿Cuál es el tratamiento estándar? *Brain Tumor Res Treat*. 2022;10(1):12-21.
85. Won YK, Kim ES, Jo IY, Oh HJ, Lee SM, Yoo ID, et al. Análisis comparativo de la radioterapia hipofraccionada de corta duración frente a la radioterapia estándar en pacientes ancianos con glioblastoma: análisis de una base de datos nacional. *J Neurooncol*. 2025;171(2):463-72.
86. Yuen CA, Barbaro M, Haggigi A. Glioblastoma de nuevo diagnóstico en pacientes ancianos. *Curr Oncol Rep*. 2022;24(3):325-34.
87. Balana C, Vaz MA, Manuel Sepúlveda J, Mesia C, Del Barco S, Pineda E, et al. Ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico y abierto de fase II sobre la continuación del tratamiento adyuvante con temozolomida más allá de 6 ciclos en pacientes con glioblastoma (GEINO 14-01). *Neuro Oncol*. 2020;22(12):1851-61.
88. Ballo MT, Conlon P, Lavy-Shahaf G, Kinzel A, Vymazal J, Rulseh AM. Asociación de la terapia con campos de tratamiento tumoral (TTFields) con la supervivencia en glioblastoma de diagnóstico reciente: una revisión sistemática y metaanálisis. *J Neurooncol*. 2023;164(1):1-9.
89. Segura PP, Quintela NV, García MM, Del Barco Berrón S, Sarrió RG, Gómez JG, et al. Guías clínicas SEOM-GEINO para gliomas de alto grado en la edad adulta (2022). *Clin Transl Oncol*. 2023;25(9):2634-46.
90. Gutin PH, Wong ET. Aplicación no invasiva de campos eléctricos alternos en glioblastoma: una cuarta modalidad de tratamiento del cáncer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2012:126-31.
91. Moser JC, Salvador E, Deniz K, Swanson K, Tuszyński J, Carlson KW, et al. Los mecanismos de acción de campos de tratamiento de tumores. *Cancer Res*. 2022;82(20):3650-8.
92. Karanam NK, Story MD. Una visión general de los posibles mecanismos de acción novedosos subyacentes a la muerte de células cancerosas inducida por campos de tratamiento tumoral y sus implicaciones clínicas. *Int J Radiat Biol*. 2021;97(8):1044-54.
93. Kinzel A, Ambrogio M, Varshaver M, Kirson ED. Campos de tratamiento tumoral para el tratamiento del glioblastoma: satisfacción del paciente y cumplimiento con el sistema Optune® de segunda generación. *Clin Med Insights Oncol*. 2019;13:1179554918825449.
94. Optune® con transductores Flex para el tratamiento del glioma de grado 4 de la OMS. Novocure GmbH. 2023. Disponible en: <https://manuals.novocure.eu/optune-gio-flex-arrays/>.
95. Khagi S, Kotecha R, Gatson NTN, Jeyapalan S, Abdullah HI, Avgeropoulos NG, et al. Avances recientes en la terapia de campos de tratamiento de tumores (TTFields) para el glioblastoma. *Oncólogo*. 2025;30(2).
96. Voloshin T, Kaynan N, Davidi S, Porat Y, Shteingauz A, Schneiderman RS, et al. Los campos de tratamiento tumoral (TTFields) inducen la muerte celular inmunogénica, lo que resulta en una mayor eficacia antitumoral cuando se combinan con la terapia anti-PD-1. *Cancer Immunol Immunother*. 2020;69(7):1191-204.
97. Chen D, Le SB, Hutchinson TE, Calinescu AA, Sebastian M, Jin D, et al. Los campos de tratamiento tumoral activan dualmente los inflammasomas STING y AIM2 para inducir inmunidad adyuvante en el glioblastoma. *J Clin Invest*. 2022;132(8).
98. Karanam NK, Srinivasan K, Ding L, Sishc B, Saha D, Story MD. Los campos de tratamiento tumoral provocan una vulnerabilidad condicional a la radiación ionizante mediante la regulación negativa de la señalización de BRCA1 y la reducción de la capacidad de reparación de roturas de doble cadena del ADN en líneas celulares de cáncer de pulmón de células no pequeñas. *Cell Death Dis*. 2017;8(3):e2711.
99. Kirson ED, Gurvich Z, Schneiderman R, Dekel E, Itzhaki A, Wasserman Y, et al. Interrupción del cáncer Replicación celular por campos eléctricos alternos. *Cancer Res*. 2004;64(9):3288-95.
100. Gera N, Yang A, Holtzman TS, Lee SX, Wong ET, Swanson KD. Los campos de tratamiento de tumores alteran la localización de las septinas y provocan una salida mitótica aberrante. *PLoS One*. 2015;10(5):e0125269.
101. Taphoorn MJB, Dirven L, Kanner AA, Lavy-Shahaf G, Weinberg U, Taillibert S, et al. Influencia del tratamiento con campos de tratamiento tumoral en la calidad de vida relacionada con la salud de pacientes con glioblastoma de diagnóstico reciente : un análisis secundario de un ensayo clínico aleatorizado. *JAMA Oncol*. 2018;4(4):495-504.
102. Toms SA, Kim CY, Nicholas G, Ram Z. El mayor cumplimiento con la terapia de campos de tratamiento tumoral es un factor pronóstico de mejor supervivencia en el tratamiento del glioblastoma: un análisis de subgrupos del ensayo de fase III EF-14. *J Neurooncol*. 2019;141(2):467-73.

103. Wen PY, Weller M, Lee EQ, Alexander BM, Barnholtz-Sloan JS, Barthel FP, et al. Glioblastoma en adultos: una revisión de consenso de la Sociedad de Neurooncología (SNO) y la Sociedad Europea de Neurooncología (EANO) sobre el manejo actual y las direcciones futuras. *Neuro Oncol.* 2020;22(8):1073-113.
104. Kesari S, Ram Z. Campos de tratamiento tumoral más quimioterapia versus quimioterapia sola para glioblastoma en primera recurrencia: un análisis post hoc del ensayo EF-14. *CNS Oncol.* 2017;6(3):185-93.
105. Lacouture ME, Anadkat MJ, Ballo MT, Iwamoto F, Jeyapalan SA, La Rocca RV, et al. Prevención y manejo de eventos adversos dermatológicos asociados con campos de tratamiento tumoral en pacientes con glioblastoma. *Front Oncol.* 2020;10:1045.
106. Lacouture M. INNV-01. ESTUDIO PROTECT: TERAPIA PROFILÁCTICA DE TOXICIDAD CUTÁNEA CON CLINDAMICINA Y CLOBETASOL O BARRERA CUTÁNEA EN PACIENTES CON GLIOBLASTOMA TRATADOS CON CAMPOS DE TRATAMIENTO TUMORIAL. *Neuro Oncol.* 2018;20(Suppl 6):vi138.
107. Anadkat MJ, Lacouture M, Friedman A, Horne ZD, Jung J, Kaffenberger B, Kalmadi S, Ovington L, Kotecha R, Abdullah HI, Grosso F. Guía de expertos sobre la profilaxis y el tratamiento de eventos adversos dermatológicos con la terapia de campos de tratamiento tumoral (TTFields) en la región torácica. *Front Oncol.* 4 de enero de 2023;12:975473.
108. Le Fèvre C, Lhermitte B, Ahle G, Chambrelant I, Cebula H, Antoni D, et al. Pseudoprogresión versus progresión verdadera en pacientes con glioblastoma: una revisión bibliográfica multifocal: Parte 1 - Características moleculares, morfológicas y clínicas. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2021;157:103188.
109. Clarke JL, Ennis MM, Yung WK, Chang SM, Wen PY, Cloughesy TF, et al. ¿Es la cirugía en la progresión un marcador pronóstico para una mejor supervivencia libre de progresión a los 6 meses o una mejor supervivencia global en pacientes con glioblastoma recurrente? *Neuro Oncol.* 2011;13(10):1118-24.
110. Brem H, Piantadosi S, Burger PC, Walker M, Selker R, Vick NA, et al. Ensayo controlado con placebo sobre la seguridad y eficacia de la administración intraoperatoria controlada mediante polímeros biodegradables de quimioterapia para gliomas recurrentes. El Grupo de Tratamiento de Tumores Cerebrales con Polímeros. *Lancet.* 1995;345(8956):1008-12.
111. Gorlia T, Stupp R, Brandes AA, Rampling RR, Fumoleau P, Ditttrich C, et al. Nuevos factores pronósticos y calculadoras para la predicción de resultados en pacientes con glioblastoma recurrente: un análisis conjunto de los ensayos clínicos de fase I y II del Grupo de Tumores Cerebrales de la EORTC. *Eur J Cancer.* 2012;48(8):1176-84.
112. Fogh SE, Andrews DW, Glass J, Curran W, Glass C, Champ C, et al. Radioterapia estereotáctica hipofraccionada: una terapia eficaz para gliomas recurrentes de alto grado. *J Clin Oncol.* 2010;28(18):3048-53.
113. Luo T, Feng J, Sun P. Reirradiación estereotáctica fraccionada para glioblastoma recurrente: una revisión sistemática Revisión y metaanálisis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2023;229:107728.
114. Stupp R, Wong ET, Kanner AA, Steinberg D, Engelhard H, Heidecke V, et al. NovoTTF-100A versus quimioterapia de elección del médico en el glioblastoma recurrente: un ensayo aleatorizado de fase III de una nueva modalidad de tratamiento. *Eur J Cáncer.* 2012;48(14):2192-202.
115. Olatunji G, Aderinto N, Adefusi T, Kokori E, Akinmoju O, Yusuf I, et al. Eficacia de la terapia de campos de tratamiento tumoral en el glioblastoma recurrente: una revisión narrativa de la evidencia actual. *Medicine (Baltimore).* 2023;102(48):e36421.
116. Wick W, Gorlia T, Bendszus M, Taphoorn M, Sahm F, Harting I, et al. Lomustina y bevacizumab en Glioblastoma progresivo. *N Engl J Med.* 2017;377(20):1954-63.
117. Taal W, Oosterkamp HM, Walenkamp AM, Dubbink HJ, Beerepoot LV, Hanse MC, et al. Bevacizumab o lomustina en monoterapia frente a una combinación de bevacizumab más lomustina en pacientes con glioblastoma recurrente (ensayo BELOB): un ensayo clínico aleatorizado controlado de fase 2. *Lancet Oncol.* 2014;15(9):943-53.
118. Addeo R, Caraglia M, De Santi MS, Montella L, Abbruzzese A, Parlato C, et al. Un nuevo esquema de fotemustina en pacientes con glioblastoma recidivante tratados previamente con temozolomida. *J Neurooncol.* 2011;102(3):417-24.
119. Fabrini MG, Silvano G, Lolli I, Perrone F, Marsella A, Scotti V, et al. Estudio multicéntrico de fase II sobre quimioterapia con fotemustina de segunda línea en glioblastoma recurrente. *J Neurooncol.* 2009;92(1):79-86.
120. Weller M, Tabatabai G, Kästner B, Felsberg J, Steinbach JP, Wick A, et al. La metilación del promotor de MGMT es un biomarcador pronóstico sólido para el beneficio de la reintroducción de temozolomida a dosis intensificadas en el glioblastoma progresivo: el ensayo DIRECTOR. *Clin Cancer Res.* 2015;21(9):2057-64.

121. Cloughesy TF, Mochizuki AY, Orpilla JR, Hugo W, Lee AH, Davidson TB, et al. La inmunoterapia neoadyuvante anti-PD-1 promueve un beneficio de supervivencia con respuestas inmunitarias intratumorales y sistémicas en el glioblastoma recurrente. *Nat Med.* 2019;25(3):477-86.
122. Wang X, Lu J, Guo G, Yu J. Inmunoterapia para el glioblastoma recurrente: perspectivas prácticas y desafíos. *Cell Death Dis.* 2021;12(4):299.
123. Agosti E, Garaba A, Antonietti S, Ius T, Fontanella MM, Zeppieri M, et al. Terapia con células CAR-T en glioblastoma: una revisión sistemática sobre objetivos moleculares y estrategias de tratamiento. *Int J Mol Sci.* 2024;25(13).
124. Di Nunno V, Gatto L, Tosoni A, Bartolini S, Franceschi E. Implicaciones de la mutación BRAF V600E en gliomas: consideraciones moleculares, valor pronóstico y evolución del tratamiento. *Front Oncol.* 2022;12:1067252.
125. Doz F, van Tilburg CM, Geoerger B, Hojgaard M, Ora I, Boni V, et al. Eficacia y seguridad de larotrectinib en tumores primarios del sistema nervioso central con fusión TRK positiva. *Neuro Oncol.* 2022;24(6):997-1007.
126. Coronatto LH, Formentin C. Cuidados paliativos en pacientes con glioblastoma: una revisión sistemática. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2024;70(supl. 1):e2024S122.
127. Bruna J, Miró J, Velasco R. Epilepsia en pacientes con glioblastoma: mecanismos básicos y problemas actuales. en tratamiento. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2013;6(3):333-44.
128. Rossi J, Cavallieri F, Bassi MC, Venturelli F, Toschi G, Di Rauso G, et al. Ser o no ser: El dilema sobre el papel pronóstico de la epilepsia en la presentación en pacientes con glioblastoma: una revisión sistemática y metaanálisis. *BMC Cancer.* 2024;24(1):1488.
129. Bruhn H, Tavelin B, Rosenlund L, Henriksson R. ¿Los síntomas iniciales predicen las decisiones de tratamiento y la supervivencia en el glioblastoma? Datos reales de 1458 pacientes del registro sueco de tumores cerebrales. *Práctica de Neurooncol.* 2024;11(5):652-9.
130. Pallud J, Roux A, Moiraghi A, Aboubakr O, Elia A, Guinard E, et al. Características y pronóstico de la epilepsia relacionada con tumores durante la evolución tumoral en pacientes con glioblastoma de tipo salvaje IDH. *Neurología.* 2024;102(1):e207902.
131. Chassoux F, Landre E. Prevención y manejo de las convulsiones postoperatorias en neurooncología. *Neurocirugía.* 2017;63(3):197-203.
132. Walbert T, Harrison RA, Schiff D, Avila EK, Chen M, Kandula P, et al. Actualización de la guía de práctica de SNO y EANO: Profilaxis anticonvulsiva en pacientes con tumores cerebrales de diagnóstico reciente. *Neuro Oncol.* 2021;23(11):1835-44.
133. GEINO. Guía de Manejo y Tratamiento de Crisis Epilépticas en pacientes con tumores cerebrales y cánceres sistémicos. https://www.sen.es/pdf/2022/Guia_Manejo_2021_FINAL.pdf2021.
134. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Valproato: evaluación de la exposición paterna y riesgo de trastornos del neurodesarrollo en niños [Nota de información de seguridad MUH(FV), 05/2023]. 10 de agosto de 2023 [citado el 22 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/valproato-evaluacion-de-la-exposicion-paterna-y-riesgo-de-alteraciones-del-neurodesarrollo-en-ninos/>.
135. van der Meer PB, Taphoorn MJB, Koekkoek JAF. Manejo de la epilepsia en pacientes con tumores cerebrales. *Curr Opin Oncol.* 2022;34(6):685-90.
136. Walker M. Estado epiléptico: una guía basada en la evidencia. *BMJ.* 2005;331(7518):673-7.
137. Papadopoulos MC, Saadoun S, Binder DK, Manley GT, Krishna S, Verkman AS. Mecanismos moleculares del edema de tumores cerebrales. *Neurociencia.* 2004;129(4):1011-20.
138. Solar P, Hendrych M, Barak M, Valekova H, Hermanova M, Jancalék R. Alteraciones de la barrera hematoencefálica y formación de edema en diferentes lesiones cerebrales masivas. *Front Cell Neurosci.* 2022;16:922181.
139. Lin AL, Avila EK. Emergencias neurológicas en pacientes con cáncer. *J Intensive Care Med.* 2017;32(2):99-115.
140. Ryken TC, McDermott M, Robinson PD, Ammirati M, Andrews DW, Asher AL, et al. El papel de los esteroides en el tratamiento de las metástasis cerebrales: una revisión sistemática y una guía de práctica clínica basada en la evidencia. *J Neurooncol.* 2010;96(1):103-14.
141. Sarin R, Murthy V. Terapia descompresiva médica para tumores intracraneales primarios y metastásicos. *Lancet Neurol.* 2003;2(6):357-65.

142. Kostaras X, Cusano F, Kline GA, Roa W, Easaw J. Uso de dexametasona en pacientes con alto grado Glioma: una guía de práctica clínica. *Curr Oncol*. 2014;21(3):e493-503.
143. Dietrich J, Rao K, Pastorino S, Kesari S. Corticosteroides en pacientes con cáncer cerebral: beneficios y riesgos. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2011;4(2):233-42.
144. Millar BM, Bezjak A, Tsao M, Sturdza A, Laperriere N. Definición del impacto y la contribución de los esteroides en pacientes que reciben irradiación cerebral total por metástasis cerebrales. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2004;16(5):339-44.
145. Hempen C, Weiss E, Hess CF. Tratamiento con dexametasona en pacientes con metástasis cerebrales y tumores cerebrales primarios: ¿los beneficios superan los efectos secundarios? *Support Care Cancer*. 2002;10(4):322-8.
146. Caplan A, Fett N, Rosenbach M, Werth VP, Micheletti RG. Prevención y manejo de los efectos secundarios inducidos por glucocorticoides: una revisión exhaustiva: efectos secundarios gastrointestinales y endocrinológicos. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(1):11-6.
147. Roth P, Pace A, Le Rhun E, Weller M, Ay C, Cohen-Jonathan Moyal E, et al. Complicaciones neurológicas y vasculares de tumores cerebrales primarios y secundarios: Guías de práctica clínica EANO-ESMO para profilaxis, diagnóstico, tratamiento y seguimiento. *Ann Oncol*. 2021;32(2):171-82.
148. Spina S, Facciorusso S, Cinone N, Pellegrino R, Fiore P, Santamato A. Intervenciones de rehabilitación para pacientes con glioma: una minirevisión. *Front Surg*. 2023;10:1137516.
149. Hassler MR, Elandt K, Preusser M, Lehrner J, Binder P, Dieckmann K, et al. Entrenamiento neurocognitivo en pacientes con glioma de alto grado: un estudio piloto. *J Neurooncol*. 2010;97(1):109-15.
150. Lion KM, Jamieson A, Billin A, Jones S, Pinkham MB, Ownsworth T. 'Nunca se trató de mí': Una investigación cualitativa sobre las experiencias de apoyo psicológico y las necesidades de apoyo percibidas de los cuidadores familiares de personas con glioma de alto grado. *Palliat Med*. 2024;38(8):874-83.
151. Gritsch S, Batchelor TT, Gonzalez Castro LN. Implicaciones diagnósticas, terapéuticas y pronósticas de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud de 2021 de los tumores del sistema nervioso central. *Cancer*. 2022;128(1):47-58.
152. Ammendola S, Broggi G, Barresi V. Gliomas difusos con mutación IDH: consejos y trucos en la era de la genómica Clasificación de tumores. *Histol Histopathol*. 2023;38(7):739-53.
153. Banan R, Stichel D, Bleck A, Hong B, Lehmann U, Suwala A, et al. Astrocitoma infratentorial con mutación IDH es un subtipo distinto. *Acta Neuropathol*. 2020;140(4):569-81.
154. Ahmad O, Ahmad T, Pfister SM. Mutación de IDH, inmunogenicidad del glioma y desafío terapéutico del astrocitoma con mutación de IDH y deficiencia en la reparación de errores de emparejamiento primario (PMMRDIA): una revisión sistemática. *Mol Oncol*. 2024;18(12):2822-41.
155. Suwala AK, Felix M, Friedel D, Stichel D, Schrimpf D, Hinz F, et al. Los oligosarcomas con mutación IDH son distintos y agresivos. *Acta Neuropathol*. 2022;143(2):263-81.
156. Gianni F, Giovannoni I, Cafferata B, Diomedì-Camassey F, Minasi S, Barresi S, et al. Gliomas difusos de alto grado de tipo pediátrico en la quinta clasificación de la OMS del SNC. *Patológica*. 2022;114(6):422-35.
157. Stegat L, Eckhardt A, Gocke A, Neyazi S, Pohl L, Schmid S, et al. Los análisis integrados revelan dos subtipos molecular y clínicamente distintos de gliomas difusos de la línea media con mutación H3 K27M con significado pronóstico. *Acta Neuropathol*. 2024;148(1):40.
158. Hübner JM, Müller T, Papageorgiou DN, Mauermann M, Krijgsveld J, Russell RB, et al. EZHIP/CXorf67 imita las oncohistonas mutadas K27M y funciona como un inhibidor intrínseco de la función PRC2 en el ependimoma agresivo de la fosa posterior. *Neuro Oncol*. 2019;21(7):878-89.
159. Smith HL, Wadhvani N, Horbinski C. Características principales de la clasificación de tumores del SNC de la OMS de 2021. *Neuroterapéutica*. 2022;19(6):1691-704.
160. van den Bent MJ, Tesileanu CMS, Wick W, Sanson M, Brandes AA, Clement PM, et al. Temozolomida adyuvante y concomitante para glioma anaplásico sin codeleción 1p/19q (CATNON; estudio EORTC 26053-22054): segundo análisis intermedio de un estudio aleatorizado, abierto, de fase 3. *Lancet Oncol*. 2021;22(6):813-23.
161. Van Den Bent MJ, Erridge SC, Vogelbaum MA, Nowak AK, Sanson M, Brandes AA, et al. Análisis clínico y molecular final del ensayo intergrupar aleatorizado de fase III CATNON de la EORTC sobre temozolomida concurrente y adyuvante en glioma anaplásico sin codeleción 1p/19q: NCT00626990. *Journal of Clinical Oncology*. 2025;43(16_suppl):2002-.

162. Mellinghoff IK, Ellingson BM, Touat M, Maher E, De La Fuente MI, Holdhoff M, et al. Ivosidenib en glioma avanzado con mutación de la isocitrato deshidrogenasa 1. *J Clin Oncol.* 2020;38(29):3398-406.
163. Lanman TA, Youssef G, Huang R, Rahman R, DeSalvo M, Flood T, et al. Ivosidenib para el tratamiento del glioma con mutación IDH1, grados 2-4: tolerabilidad, predictores de respuesta y resultados. *Neuro-Oncology Advances.* 2025;7(1):vdae227.
164. Giantini-Larsen AM, Abou-Mrad Z, Yu KK, Reiner AS, Bale TA, Tabar V, et al. Tratamiento y resultados de gliomas con mutación IDH1 en pacientes ancianos. *J Neurosurg.* 2024;140(2):367-76.
165. Weller M, Felsberg J, Hentschel B, Gramatzki D, Kubon N, Wolter M, et al. Estratificación pronóstica mejorada de pacientes con astrocitoma con mutación de la isocitrato deshidrogenasa. *Acta Neuropathol.* 2024;147(1):11.
166. Cairncross G, Berkey B, Shaw E, Jenkins R, Scheithauer B, Brachman D, et al. Ensayo de fase III de quimioterapia más radioterapia en comparación con radioterapia sola para oligodendroglioma anaplásico puro y mixto: Ensayo 9402 del Grupo Intergruppal de Oncología de Radioterapia. *J Clin Oncol.* 2006;24(18):2707-14.
167. Van Den Bent MJ, Hoang-Xuan K, Brandes AA, Kros JM, Kouwenhoven MCM, Taphoorn MJB, et al. Resultados del seguimiento a largo plazo del EORTC 26951: un estudio aleatorizado de fase III sobre quimioterapia adyuvante con PCV en tumores oligodendrogliales anaplásicos (AOD). *Journal of Clinical Oncology.* 30(18_suppl):2-.
168. Halasz LM, Attia A, Bradfield L, Brat DJ, Kirkpatrick JP, Laack NN, et al. Radioterapia para gliomas difusos de grado 2 y grado 3 con mutación IDH: una guía de práctica clínica de ASTRO. *Pract Radiat Oncol.* 2022;12(5):370-86.
169. Mohile NA, Messersmith H, Gatson NT, Hottinger AF, Lassman A, Morton J, et al. Terapia para tumores astrocíticos y oligodendrogliales difusos en adultos: Guía ASCO-SNO. *J Clin Oncol.* 2022;40(4):403-26.
170. Jaeckle KA, Ballman KV, van den Bent M, Giannini C, Galanis E, Brown PD, et al. CODEL: estudio de fase III de RT, RT + TMZ o TMZ para oligodendroglioma con codeleción 1p/19q de diagnóstico reciente. *Análisis del diseño inicial del estudio. Neuro Oncol.* 2021;23(3):457-67.
171. Sasaki H, Kitamura Y, Toda M, Hirose Y, Yoshida K. Oligodendroglioma, mutación IDH y codeleción 1p/19q: factores pronósticos, tratamiento estándar y quimioterapia, y perspectivas futuras con estrategia neoadyuvante. *Brain Tumor Pathol.* 2024;41(2):43-9.
172. Allwöhn L, Wolfgang J, Onken J, Wasilewski D, Roohani S, Zips D, et al. Tratamiento del oligodendroglioma: un análisis de una cohorte homogénea de pacientes con codeleción 1p/19q y mutación de la isocitrato deshidrogenasa. *Clin Transl Radiat Oncol.* 2023;41:100626.
173. Akdemir EY, Odia Y, Hall MD, Mehta MP, Kotecha R. Actualización sobre el glioma difuso de la línea media con alteración H3K27M: desafíos diagnósticos y terapéuticos en la práctica clínica. *Pract Radiat Oncol.* 2024;14(5):443-51.
174. Mandorino M, Maitra A, Armenise D, Baldelli OM, Miciaccia M, Ferorelli S, et al. Glioma difuso de la línea media pediátrico con alteración H3K27: desde sus orígenes en el desarrollo hasta los desafíos terapéuticos. *Cancers (Basel).* 2024;16(10).
175. Miguel Llordes G, Medina Pérez VM, Curto Simón B, Castells-Yus I, Vázquez Sufuentes S, Schuhmacher AJ. Epidemiología, estrategias diagnósticas y avances terapéuticos en el glioma difuso de la línea media. *J Clin Med.* 2023;12(16).
176. Monje M, Mahdi J, Majzner R, Yeom KW, Schultz LM, Richards RM, et al. Intravenoso e intracraneal Células T GD2-CAR para gliomas difusos de la línea media H3K27M(+). *Nature.* 2025;637(8046):708-15.
177. Venneti S, Kawakibi AR, Ji S, Waszak SM, Sweha SR, Mota M, et al. La eficacia clínica de ONC201 en gliomas difusos de la línea media con mutación H3K27M se debe a la interrupción de vías metabólicas y epigenéticas integradas. *Cancer Discov.* 2023;13(11):2370-93.



GliOneT

Optimización del Tratamiento de Glioblastoma
a través del abordaje multidisciplinar

novocure®